

計畫編號：DOH102-DC-1101

MOHW103-CDC-C-114-123105

MOHW104-CDC-C-114-133104

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

總計畫：降低病毒性B型肝炎垂直傳播風險、B型及C型肝炎感染及分子流行病學、致病機轉與治療相關研究

102~104 年度全程研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：陳定信、張美惠、陳慧玲

研究人員：曾岱宗、蘇東弘、李建南、許宏遠

執行期間：102年1月1日至104年12月31日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應  
事先徵求本署同意\*

計畫編號：MOHW104-CDC-C-114-133104

衛生福利部疾病管制署 104 年委託科技研究計畫

計畫名稱：降低病毒性 B 型肝炎垂直傳播風險、B 型及 C 型肝炎感染  
及分子流行病學、致病機轉與治療相關研究

子計畫 1：孕婦篩檢及治療 B 肝以阻斷高危險母嬰傳染

全 程 研 究 報 告

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：張美惠

研究人員：陳慧玲、李建南

執行期間：102 年 1 月 1 日至 104 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應  
事先徵求本署同意\*

封面

## 目錄

### 摘要

(1)中文摘要 ..... 第 3 頁

(2)英文摘要 ..... 第 4 頁

### 本文

(1) 前言 ..... 第 6 頁

(2) 材料與方法 ..... 第 8 頁

(3) 結果..... 第 11 頁

(4) 討論 ..... 第 16 頁

(5) 結論與建議 ..... 第 17 頁

(6) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 18 頁

(7) 參考文獻 ..... 第 20 頁

(8) 圖、表..... 第 24 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷..... 第 25 頁

### (1)中文摘要：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至<1%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎病毒感染，絕大多數為 B 型肝炎帶原/e 抗原陽性母親。

過去小規模研究發現孕婦產前使用抗病毒藥物，可降低感染率，然其效益及對於母胎之安全性，仍不明確。本研究為前瞻性本國多中心臨床試驗，利用抗病毒藥物 tenofovir disoproxil fumarate (TDF，惠立妥，孕期藥物 category B)於母親懷孕 30-32 周至產後 4 周使用，來降低生產時病毒量。已收案 164 名 HBV DNA >8.0 log<sub>10</sub> copies/mL 之 HBeAg 陽性 HBsAg 帶原孕婦，其中有 87 名加入服藥組，77 名參加對照組。兩組母親血中病毒量在進入本研究時並無統計差別：分別為 8.19±0.46 log<sub>10</sub> IU/mL 及 8.24±0.47 log<sub>10</sub> IU/mL(平均值±標準差)，而服藥組在接受治療後 8 週，明顯的病毒量下降到 4.24±0.94 log<sub>10</sub> IU/mL。至於對照組個案血中病毒量在生產時並沒有顯著變化，顯示孕婦在使用惠立妥後可有效的降低生產時 B 肝病毒量。

分析已追蹤至 12 個月之所生子女，服藥組共 76 名(含 5 對雙胞胎)，對照組共 64 名 (含 2 對雙胞胎); 於 6 個月時檢驗 HBsAg，服藥組僅 1 人呈現陽性(1/76)；對照組有 8 人呈現陽性(8/64)(P=0.0071)。於 12 個月時，服藥組 2 人呈 HBsAg 陽性(2/76)；對照組有 8 人呈現陽性(8/64) (P=0.0239)。母子均無重大副作用。

本研究結果顯示，懷孕第三孕期起服用 TDF 可以降低母親生產

時的病毒量，並且降低子女 6 個月以及 12 個月時的 HBsAg 陽性率。此預防措施對於母子的長程安全性仍需繼續觀察。

關鍵詞：B 型肝炎，母子傳染，抗病毒藥物，B 型肝炎 e 抗原，孕婦

## (2)英文摘要：

Since the implementation of universal hepatitis B virus (HBV) vaccination in 1984, the chronic HBV carrier rate in our general population reduced from 10-20% down to < 1% in the post-vaccination population. However, even receiving full immunization, cases of chronic HBV infection, and even hepatocellular carcinoma and fulminant hepatitis B still exist. In recent years we have studied the vaccinated children born to HBV carrier mothers, and found that HBV infection often occurred in children born to HBeAg positive HBsAg carrier mothers. In this children population, the HBsAg carrier rate is as high as 10%. To further reduce the HBV infection, it is mandatory to interrupt mother-to-infant transmission of HBV in high risk subjects.

Previous studies have suggested many causes of vaccine failure, including intrauterine infection, high maternal viral load, host HLA typing, mutations of surface antigen, etc. Small scale studies using lamivudine treatment in pregnant woman in the third trimester has proved effective in reducing children's infection rate. However, larger scale studies on the efficacy and safety to mother and fetus as well as the efficiency of lowering the rate of HBV infection are still at a vague level. Recently there are emerging new antiviral drugs; these drugs are promising to be used in pregnant woman. The aims of the present study are to evaluate the acceptance of pregnant women in receiving antiviral drugs in Taiwan; and to conduct a clinical trial in using category B drug to reduce mother-to-infant transmission of HBV.

This is a continuous project of DOH during 2010-2012 entitled "The effectiveness and feasibility of using antiviral therapy in pregnant women to reduce mother-to-infant transmission of hepatitis B virus." The project has detailed evaluation for the acceptance of pregnant women to antiviral drugs, and proceeded prospective clinical trial in 12 medical centers in

Taiwan since 2011. We used antiviral drug Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, pregnancy drug category B) in the third trimester of pregnancy to reduce maternal viral load at delivery.

From January 2011 to October 2015, we have enrolled 164 HBeAg (+) HBsAg carrier pregnant women with HBV DNA  $>8.0 \log_{10}$  copies/mL, 87 joined the treatment group and 77 joined the control group. At baseline, the treatment and control group had mean  $\pm$  standard viral load of  $8.19 \pm 0.46 \log_{10}$  IU /mL and  $8.24 \pm 0.47 \log_{10}$  IU/mL, respectively. In the treatment group, the HBV viral load decreased to  $4.99 \pm 0.79 \log_{10}$  IU /mL and  $4.24 \pm 0.94 \log_{10}$  IU /mL after 4 weeks and 8 weeks of treatment, respectively. In the control group, there had been no significant changes in the HBV viral load at 4 weeks and 8 weeks during follow up :  $8.21 \pm 0.53 \log_{10}$  IU /mL and  $8.13 \pm 0.64 \log_{10}$  IU /mL, respectively. The results showed efficacy in reducing HBV viral load at the time of delivery in high risk mothers. Among all the participants, 157 have given birth to their children, totally 164 infants (M: F=92:72), including 7 pairs of twins. Of these infants, 76/88 in the treatment group (M: F=47:29) and 64/76 in the control group (M: F=35:29) have completed 12 months of follow-up. Two of the treatment group (2/76) and 8 of the control group children (8/64) (M: F=6:2) were tested positive for HBsAg at 12 months old (P=0.0239).

The results of the present study will provide potentially applicable methods for reducing HBV carrier rate in infants of high risk mothers. The results will be important in the effort toward eradication of HBV infection.

Keyword : hepatitis B virus, mother-infant transmission, HBeAg, pregnant

## (一)前言：

我國自 1984 年開始實施全國新生兒 B 型肝炎疫苗接種計畫，使 B 型肝炎帶原率由 10-20%，降至 <1%。然而接種疫苗後仍感染 B 型肝炎，甚或發生肝癌，猛暴性肝炎之病例仍有所見(Chen HL 1996)，表示現行疫苗政策仍未能完全阻絕母子 B 型肝炎感染。近年我們探討疫苗接種後兒童發生 B 型肝炎感染，多為 B 型肝炎母親之子女，這些已接受疫苗世代在兒童青少年期發生肝癌機率，已下降至原來的三分之一，但仍有 30-40%無法被現行 B 肝預防注射所預防(Chang MH 2009)。尤其母親為 e 抗原陽性個案(佔孕婦人口 2~4%)，所生子女帶原率近 10%；高病毒量者更有可達 20%以上之感染率，相當於每年全國仍有 850-2000 名新增 B 肝帶原人口。目前的疫苗政策下，雖然 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親之子女，在出生 24 小時內已接受 HBIG 施打，加上 0，1，6 個月三劑的疫苗，子女感染率已從 90%降至 10%；然而疫苗的效果在此達到瓶頸，目前並無確實有效的方式預防這 10%的子女受到感染，且一般民眾均以為已經接種疫苗就不會成為帶原者，因此為了進一步降低 B 型肝炎帶原率，針對高危險群做進一步 B 肝防治乃必要之措施。

過去研究施打疫苗後仍發生 B 型肝炎病毒感染之原因，包括子宮內感染，母親高病毒量，宿主 HLA typing，病毒突變株等因素。子宮內感染率在我們過去的研究約僅占 2.4% (Tang JR 1998)。一般認為，B 型肝炎母子傳染主要發生在生產前後，可能與新生兒接觸到母血及產道分泌物有關，B 肝病毒被發現在絨毛微血管內皮細胞及胎盤之 trophoblast，因此胎盤屏障的破壞也是胎內感染之原因，此外早期子宮收縮，或出血等造成母子血液混和之機會，也和母子病毒傳染有關 (Lin HH 1987)。

國外針對降低母親病毒量曾有小規模研究，發現孕婦產前使用 lamivudine(孕期 category C)可降低子女帶原率；過去兩個研究顯示，在懷孕後期使用 lamivudine 可降低嬰兒感染率，自 28-39% 降



至 12-18% (Zonneveld 2003, Xu WM 2009)，越早使用則效果可能越佳，然而在孕婦使用抗病毒藥物，對於母親及胎兒之安全性，降低感染率之效益仍不明確，lamivudine 所產生之抗藥性問題，對於母親之長期追蹤效果如何亦有疑慮，因此孕婦使用抗病毒藥物尚未被認可為一標準可行之療法。近年新抗病毒藥物陸續發展，如能選用對母親及胎兒安全有效，並確實達到降低母子感染率之藥物，是將來確實可行之降低 B 肝感染方法。目前被界定於懷孕分級 B (動物實驗無致畸胎危險，但人類研究不足) 之藥物有 telbivudine 及 tenofovir；比懷孕分級 C (在動物可能有致畸胎危險，但人類研究不足) 藥物如 lamivudine, adefovir, entecavir 等較為安全 (Fontana RJ 2009)。因此本研究擬採用 Category B 作為懷孕母親使用藥物。

母子傳染之高危險群 B 肝帶原母親，除了 HBeAg 陽性之外，高病毒量也是一個重要的因素，根據本團隊最新之研究結果，母親病毒量  $> 10^8$  copies/mL 者，子女感染機率最高，且因國人對於臨床試驗仍有疑慮；因此我們將試驗對象集中在最高危險群，以達成最大之治療效益與最小之風險。本研究在評估孕婦在第三孕期使用 B 肝抗病毒藥物以降低母子傳染之效果，並追蹤 B 肝帶原母親在孕期及產後之 B 型肝炎相關健康狀況，期能對於我國之 B 肝防治，作一突破之貢獻。

## (二)材料與方法：

本研究為一延續性本國多中心研究。我們在 12 家合作醫院篩檢年齡 20-40 歲，懷孕 20-32 週且為 B 型肝炎雙陽性 HBeAg(+)/HBeAg(+)之健康孕婦。

### (A)試驗主要納入條件：

受試者必須於妊娠 30 週之前接受 B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)及 HBeAg 篩檢且符合以下條件方能參與本研究：

- 1.慢性 B 型肝炎帶原者
- 2.B 型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)陽性
- 3.血清病毒量大於  $10^8$  copies/mL
- 4.懷孕 30-32 週且無其他健康問題之孕婦

### (B)主要排除條件：

1. 孕婦有重大器官疾病：包括腎功能不全、洗腎患者、心臟病、惡性腫瘤、肝硬化、參加檢驗時肝功能異常(高於肝功能標準值 5 倍以上)等
2. 孕婦合併有人類免疫缺乏病毒(HIV)、C 型肝炎病毒(HCV)感染者
3. 孕婦正接受任何具有抗 B 肝病毒活性之藥物或任何型式之藥物治療者
4. 孕婦經婦產科超音波篩檢出先天性胎兒異常者
5. 孕婦經羊膜穿刺診斷出胎兒患有唐氏症或其它染色體異常者

### (C)孕婦個案：

- 1.符合收案條件且個案簽署同意書後，為其抽血檢測病毒量濃度，病毒量大於  $10^8$  copies/mL 者，由個案自行選擇參加服藥組治療，或對照組僅接受抽血觀察。
- 2.治療藥物療程：服藥者自懷孕 30-32 週(第三孕期)起投與每日

Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300mg/tab 治療，一天一顆，至產後一個月止；服藥期間約 12 週左右。

3. 追蹤時程：無論服藥組或對照組(孕婦不接受藥物治療)，同樣在收案時，與收案後每四週、生產時、產後一個月、產後二個月、產後四個月以及產後六個月接受例行性追蹤。
4. 血清學之檢驗：血清中 HBsAg、HBeAg、anti-HBe 等的檢驗都是使用亞培的試驗套組 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)。正式收案前的篩檢將檢驗 HBsAg、HBeAg，生產時及產後一個月，檢驗 HBeAg、anti-HBe，在最後一次追蹤(產後六個月)增加  $\alpha$ -fetoprotein (甲型胎兒蛋白) 檢測。
5. 本研究在孕婦服用惠立妥藥物前登錄初次產檢之全血計數，以及進行抽血 5~8mL 追蹤其肝腎肌肉功能指數 AST、ALT、creatinine(Cr)、creatinine kinase (CK)，B 型肝炎病毒量，之後每次追蹤亦會檢測 AST、ALT、Cr、CK，及 B 型肝炎病毒量。
6. 服藥組之停藥條件：若 creatinine (Cr,肌酸酐)大於 1.5mg/dL 以上，需測量 creatinine clearance(CCr,肌酸酐廓清率)，若 CCr(肌酸酐廓清率)小於 50mL/min 或 Cr(肌酸酐)大於 2.0mg/dL 則停止藥物投與。
7. 繼續治療：若孕婦在進入本研究中，或在本研究於產後六個月內的追蹤期間(包括服藥中、停藥後)，ALT > 80 IU/L (大於兩倍正常值)，我們將協助轉介至肝膽腸胃科或經評估過後轉介健保 B 型肝炎試辦計畫進行更進一步的治療。
8. 參與本研究的母親在產後都會轉介至肝膽科繼續追蹤；經篩檢後無法參與者(病毒量 <  $10^8$  copies/mL)或是無意願參與之雙陽孕婦，我們給予 B 型肝炎定期追蹤的觀念與衛教，希望他們能到肝膽科追蹤。

**(D) 個案所生之子女：**

- 1.本研究所收案母親，均為 B 肝 s 及 e 抗原雙陽性之帶原者，因此子女在出生後均接受例行之 B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)注射以及接種三劑 B 型肝炎疫苗。並在出生 0, 6 及 12 個月抽血 3~5mL 檢驗 B 型肝炎標記，確定新生兒是否受到感染，以及是否產生保護性抗體。
- 2.若經抽血檢驗新生兒確定受到感染，成為新的 B 肝帶原者，為維護新生兒健康，我們將協助轉介至兒童肝膽腸胃科追蹤。

### (三)結果：

#### (A)協調與規劃國內醫學中心參與高危險群孕婦臨床藥物試驗

本研究為本國多中心之藥品臨床試驗。由計劃主持人規劃至各院舉辦計劃說明會，將需配合之事項以及收案流程做詳細說明。在合作醫院協助下，總共舉辦共 20 場說明會。主要向婦產科醫師宣導孕婦 B 肝血清標記檢測(HBsAg、HBeAg)應提前至 24 週檢測，以利家長選擇是否服用藥物預防新生兒感染 B 型肝炎。

#### (B) B 型肝炎抗病毒藥物 Tenofovir Disoproxil Fumarate(TDF,惠立妥)臨床試驗

- 1.目前國內共有 14 家醫學中心參與本研究計畫，由各中心的婦產科醫師與兒科醫師共同參與，12 家執行收案。各中心篩選高濃度 B 肝帶原孕婦均持續進行中，順利運作。
- 2.從 2011 年 1 月至 2015 年 10 月，各合作醫院篩檢出的 B 肝 s 及 e 抗原雙陽孕婦共有 768 名。已有 312 名孕婦接受 B 型肝炎病毒量檢測，通過檢測標準且願意加入研究者共 164 名；其中 87 名(53%)服藥組，77(47%)名對照組(不服藥但接受追蹤)，其中服藥組有一名個案於產後六個月失去聯繫因此排除該名個案；控制組有一名個案於產後兩個月失去聯繫因此排除該名個案。以下母嬰之統計分析，均以追蹤至產後 12 個月之母嬰為主：服藥組母親 71 名，子女 76 名，控制組母親 62 名，子女 64 名。
- 3.比較兩組個案在進入研究的病毒量，服藥組 Log<sub>10</sub> 平均值與標準差(± S.D.)為 8.19±0.46 log<sub>10</sub> IU/mL，對照組 8.24±0.47 log<sub>10</sub> IU/mL，並無統計上的差異。服藥組個案(N=71)在開始服藥後的第四週，病毒量平均與標準差為 4.99±0.79 log<sub>10</sub> IU/mL，服藥八週明顯降為 4.24±0.94 log<sub>10</sub> IU/ml，其中生產時 HBV DNA ≥ 10<sup>6</sup> IU/mL 的個案之比率為 2.8%(2/71)；至於對照組(N=62)在

進入本研究後的八週內三次追蹤，因無抗病毒藥物抑制，所以沒有任何變化，分別為  $8.21 \pm 0.53 \log_{10} \text{IU/mL}$  和  $8.13 \pm 0.64 \log_{10} \text{IU/mL}$ ，其中生產時 HBV DNA  $\geq 10^6 \text{ IU/mL}$  的個案之比率為 98%(61/62)。

4. 目前加入研究之個案共 164 名；其中服藥組完成追蹤至產後 12 個月之母親有 71 名；對照組完成追蹤至產後 12 個月之母親有 62 名。分析服藥組及對照組 ALT 的比較，產前兩組無明顯差異，產後一個月服藥組及對照組的平均 ALT 值為  $30.90 \pm 27.7$  及  $64.35 \pm 137.10$  ( $P=0.0458$ )，產後兩個月服藥組及對照組的平均 ALT 值為  $43.44 \pm 24.23$  及  $86.83 \pm 110.41$  ( $P=0.0029$ )，顯示統計上有顯著差異。分析服藥組及對照組 ALT 異常程度的比較，服藥組與對照組從進入研究到產後一個月間，ALT>2 倍的人數分別是 7 人(9.85%)與 8 人(12.9%)( $P=0.5798$ )，ALT>5 倍的人數分別是 0 人(0%)與 5 人(8.06%)( $P=0.0147$ )，產後 2 個月到 6 個月間，服藥組(已停藥)與對照組 ALT>2 倍的人數分別是 21 人(29.57%)與 18 人(29.03%)( $P=0.9450$ )，ALT>5 倍的人數分別是 2 人(2.81%)與 8 人(12.9%)( $P=0.0277$ )，顯示在服藥組在服藥期間及停藥後，ALT 能獲得較良好的控制。
5. 目前總共 157 名個案已生產，所生子女共 164 名(含 7 對雙胞胎) (M:F=92:72)；分析個案所生子女之 B 型肝炎血清標記，服藥組完成 12 個月追蹤之子女共 76 名(M:F=47:29) (含 4 對雙胞胎)；對照組完成 12 個月追蹤之子女共 64 名(M:F=35:29)。服藥組 76 名子女於 6 個月時檢驗 HBsAg，僅 1 人呈現陽性 (1/76)；對照組 64 名子女於 6 個月時檢驗 HBsAg 有 8 人呈現陽性(8/64)( $P=0.0071$ )，兩組有明顯差異。子女於 12 個月追蹤 HBsAg 時，服藥組有二人為陽性(2/65)，對照組共 8 名為陽性(8/64) (M:F=6:2)，服藥組與控制組的 HBsAg 陽性率分別為 2/76(2.63%)和 8/64(12.5%)( $P=0.0239$ )。透過首批追蹤完成 121 名子女所做出回歸分析顯示，母親生產時的 HBV DNA 與寶寶

出生帶原率的關係呈現正相關(OR=1.69, 95%CI=0.98-2.91)。而其餘未追蹤完成寶寶仍需於 12 個月大時確認是否為慢性帶原。

6. 服藥組完成 12 個月追蹤之子女共 76 名，檢驗 HBsAg 有 2 人為陽性(2/76)，顯示服藥並未能百分之百預防母嬰傳染，分析其失敗可能原因:其中一名個案，母親於懷孕期間有做羊膜穿刺(服藥組 71 位個案中，共 20 名有做羊膜穿刺；控制組 62 名個案中，共 11 名做羊膜穿刺，P=0.1559)，生產方式為自然產，從服藥後到生產，病毒量從原本的 8.26 log<sub>10</sub> IU/mL 降至 4.24 log<sub>10</sub> IU/mL，顯示服藥效果良好，寶寶出生時 HBsAg 檢驗結果為陽性(S/N 25.6)，HBV DNA 為 350IU/mL，推測應為子宮內感染所造成；另一名個案為雙胞胎之一，出生以及六個月時檢驗 HBsAg 均為陰性，於 12 個月時 HBsAg 轉為陽性，其母親生產方式採取剖腹產，並曾執行羊膜穿刺檢查，母親收案時的病毒量為 8.54 log<sub>10</sub> IU/mL，生產時則降至 4.96 log<sub>10</sub> IU/mL。該名寶寶 6 個月時的 Anti-HBs 呈現陽性(11.1 mIU/mL)，到 12 個月時 Anti-HBs 則呈現陰性，不排除是個體對於疫苗反應不佳，造成出生後感染；她的雙胞胎妹妹檢驗 HBsAg 結果均為陰性，6 個月及 12 個月時 Anti-HBs 均為陽性(24.8 and 27.5 mIU/mL)。
7. 服藥組個案無發生重大不良反應，多數個案耐受性良好。8 名個案在開始服用藥物後分別有短暫發生頭暈或噁心嘔吐等副作用，6 名自行緩解，另 2 名服用止吐藥後，減輕其症狀，均不影響個案繼續服用 TDF 藥物，目前都已順產。
8. 參與本研究的 164 名個案中，157 名已順利生產，共 164 名新生兒(含 7 對雙胞胎)。新生兒出生之 Apgar score 均正常，無重大先天異常，一名服藥組嬰兒有輕微異常(minor congenital anomaly: 多指症)。服藥組及控制組早產(Gestational age < 37

weeks) 的比例無差異( $p=0.31$ )；其餘新生兒追蹤至今健康情形良好。

9. 分析母親生產方式，自然產 87 名，有 9 名子女於 12 個月時 HBsAg 陽性 (1 名服藥組，8 名控制組)；剖腹產 46 名，有 1 名子女於 12 個月時 HBsAg 陽性(服藥組)。目前自然產與剖腹產子女感染數並無統計意義之差別( $P=0.0891$ )。

10. 本研究中孕婦所生子女總共 164 名(男:女 = 92:72)，分析已追蹤到十二個月大之子女為主(共 140 名)，其中服藥組子女總共 76 名(男:女 = 47:29)，共有 2 名子女 HBsAg 陽性(男:女 = 1:1)；控制組子女總共 64 名(男:女 = 35:29)，共有 8 名子女 HBsAg 陽性(男:女 = 6:2)。統計所有 HBsAg 陽性之子女男生共 7 名(7/92)，女生 3 名(3/72)( $P=0.3606$ )並無顯著差異。

#### (C)主動加強宣導 e 抗原陽性高危險群孕婦相關知識：

1. 疫苗政策實施至今，仍有約 10% 的 B 型肝炎慢性感染(帶原)無法被 B 型肝炎預防注射所預防。根據本團隊另前瞻性追蹤研究，已發現 e 抗原陽性母親，且病毒量達  $10^8$  copies/mL 以上者，子女感染率最高。因此高危險群非常需要瞭解如何預防母嬰傳染。
2. 製作衛教單張，向 B 肝帶原者宣導，B 型肝炎病毒感染可造成急性或慢性肝炎，肝硬化及肝癌。B 型肝炎病毒初次感染在我國及其他好發地區，多發生於嬰兒及兒童早期。母嬰傳染是最重要的傳染途徑。新生兒時期因母嬰傳染而得到 B 型肝炎者，比水平傳染者更容易在日後變成慢性肝病或肝癌。
3. 參與兒童肝膽疾病防治基金會的媽媽教室活動，也在母嬰育兒雜誌宣導孕婦都應了解自己是否為帶原者，並且清楚知道寶寶出生後應接種的 B 肝疫苗，以維護他們的健康。
4. 持續 B 型肝炎母嬰諮詢專線運作，由 B 肝護理師提供家長進一



步瞭解 B 型肝炎母嬰傳染的知識，若家中已有 B 型肝炎帶原母親所生的嬰幼兒，護理師會告知應於嬰幼兒 12 至 18 個月大時，先帶孩子抽血檢驗 HBsAg 與 Anti-HBs，以了解孩子是否感染或在施打疫苗後，獲得有保護力的抗體。

#### (四)討論：

在國內新生兒全面接種 B 型肝炎疫苗至今，我國 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至 <1%。但母親若為 e 抗原陽性個案，其子女雖接受完整 B 肝預防注射，帶原率仍近 10%，而本團隊過去研究發現：e 抗原陽性且病毒量大於  $10^8$  copies/mL 之帶原母親，子女感染率最高。因此針對高危險群為首要預防措施的目標，是新的趨勢，也是新一代防治重點。

本案為一開放性研究，組別的選擇，在於病患本身與家人討論後的結果，並非由研究團隊安排服藥與否。目前兩組收案比例為 87：77(服藥組 v.s.對照組)，但接受檢測病毒量的雙陽母親約為收案的三倍左右，顯示國人對於孕婦參與臨床試驗的態度仍趨保守。服藥組個案在生產時(服藥八週)病毒量明顯下降，從  $8.19 \log_{10}$  IU/mL 降至  $4.24 \log_{10}$  IU/mL。而未服藥的對照組個案，正如研究前預測，病毒量在生產前後並無改變。不過，B 肝帶原孕婦在產後可能因賀爾蒙變化，引發肝功能異常，我們也監測到部分孕婦有 ALT 升高，少數超過正常值五倍以上，均在後續密切追蹤同時予以記錄。

本案接觸的 B 型肝炎帶原孕婦，少部分是因產檢有檢測 B 型肝炎血清標記，才知道自己是 B 肝帶原者。即便多數知道自己為帶原者，也並不清楚 e 抗原陽性代表的意義，更不了解自己的 B 型肝炎對寶寶是否有影響(是否傳染)，通常他們也沒有定期追蹤檢查。因此藉由研究篩檢前置作業，本團隊也肩負國內 B 肝衛教之重任，有義務向 B 肝病患之家庭做衛教推廣。

## (五)結論與建議：

和歐美國家相較，國人對於臨床試驗有諸多疑慮與考量，尤其本計劃為孕婦服藥試驗。雖我們已考量到(1)Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF，惠立妥)(孕期用藥 B 類)是衛生署核可之慢性 B 肝治療藥物。(2)在愛滋病孕婦使用之經驗超過 1000 例，安全性良好。(3)試驗對象集中在最高危險群(母親病毒量大於  $10^8$  copies/mL)，減少受試者人數，但國人對於參與藥物臨床試驗接受度仍不高。根據統計，近 3 成符合收案者是因沒有意願而無法進入研究。

在第三孕期服用 B 肝抗病毒藥物，確實能快速又有效降低母親的病毒量，並且能降低出生時嬰兒血清中的病毒量以及帶原率，同時也較能控制母親的 ALT，目前初步成果顯示：高病毒量( $>8 \log 10$  copies/mL)服藥母親所生子女感染風險可降至 5% 以下，顯示短期的 TDF 治療對母親及寶寶均是有益的，未來我們將會納入更多的個案數，並研擬放寬服藥組病毒量限制，以利確認此法能有效達到降低高危險族群母嬰傳染，這需要更長期的研究追蹤。對於未來 B 肝高危險群的預防措施，做出指標的成果，進一步成為 B 肝防治政策。

新版孕婦手冊建議在懷孕 12 週前檢測 B 肝血清標記，有利於 B 肝母親所生的早產兒出生後的 B 肝防治；且對於一般的 B 肝孕婦來說，提早知道自己是雙陽性，就可以選擇使用抗病毒藥物以減低寶寶感染的機率。因此期望各院能配合提早篩檢 B 肝血清標記，以利我們提早篩檢出 B 肝抗原雙陽性孕婦。

本研究結論，懷孕第三孕期短暫服用 TDF 可以降低母親生產時的病毒量，並且降低子女的 HBsAg 陽性率。此預防措施對於母子的長程安全性仍需繼續觀察。

## (六)計畫重要研究成果及具體建議：

- 1.目前進入臨床研究服藥之孕婦(病毒量 $\geq 7.5 \log_{10}$  IU/mL;  $\geq 8 \log_{10}$  copies/mL)，投以短期的 TDF 治療，在生產時(約服藥八週)病毒量平均降低為  $4.24 \log_{10}$  IU/mL，且並無明顯不良副作用，僅 1 人退出試驗，顯示此藥物之接受度頗佳，且控制病毒量之效果良好，同時也能降低寶寶 6 個月與 12 個月大時的 HBsAg 陽性率，並減緩母親產後 ALT 升高的情形。至今收案人數符合預期，顯示研究達成預期收案數。
- 2.參與本研究之孕婦及所生子女，特別是受感染的新生兒，都應繼續追蹤，獲得良好的監測，以確保他們在日後能及時接受及適當的治療。
3. 103 年度衛服部所修改的新版孕婦手冊，已將原本建議在第五次產檢(妊娠 32 週前後)檢驗 B 型肝炎血清標記改為建議於第一孕期(妊娠 12 週前)檢測，如各院能順利執行，將 B 肝檢驗提前至第一次產檢，則雙陽孕婦便有充裕時間接受病毒量檢測；提早瞭解母親的帶原情況，也可讓早產兒獲益(即時施打 HBIG)，維護新生國民健康。
- 4.雖然服藥組的新生兒異常的比率並無提高，但對於小孩後續成長發展(包含骨骼與腎臟方面)的安全性及健康狀況目前仍然不明，需要較長期的觀察追蹤，方能確認其安全性。
- 5.服藥組有一名寶寶出生 6 個月無感染，12 個月呈陽性，可能是個體對於疫苗反應不佳，產生出生後之感染，因此出生後施打 B 肝疫苗，且個體能產生有效抗體反應，仍是避免 B 肝感染不可或缺的因素。
- 6.有部份高病毒量的母親不願意服用 TDF 治療的原因是產後一個月的投藥期間不能餵母乳，未來可考慮縮短產後服藥的時間以

提高個案參與率，並且彈性調整服藥的起始時間(放寬至孕期26~30週開始)，讓有早產疑慮的母親能提早用藥。

(七)參考文獻：

1. Ann Soderstrom, Gunnar Norkrans and Magnus Lindh. Hepatitis B Virus DNA during Pregnancy and Post Partum: Aspects on Vertical Transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 814-19.
2. Brown R, Goodwin D, Peschell K, Zhang S, Fagan E. Tenofovir Dsoproxil Fumarate-containing regimens in pregnancy: report from the antiretroviral pregnancy registry. *Hepatology* 2009; 50(4) suppl 497A
3. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
4. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996;11;276:1802-3.
5. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
6. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004; 53:1499-503.
7. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
8. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal Blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J of Pediatr* 1987; 111:877-81.
9. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G. Tenofovir versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *The N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
10. Liaw YF, Edward Gane, Nancy Leung, Stefan Zeuzem, Wang YM. 2-Year GLOBE Trial Results: Tenofovir is superior to Lamivudine

in patients with chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-95.

11. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. *J Infect Dis* 1997;176:427-30.
12. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
13. M. van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M. Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
14. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, Kao JH, Lin YC, Chen HL, Hsu HY, Chen DS. Two decades of universal hepatitis B vaccination in taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-93.
15. R. de1 Canho, P.M. Grosheide, J.A. Mazel\_t, R.A. Heijtkink, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. 1997; 15:1624-30.
16. Stefan Zeuzem, Edward Gane, Yun-Fan Liaw, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of Tenofovir treatment of chronic hepatitis B. *J. Hepatology* 2009; 51:11-20.
17. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
18. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at Birth: a long-term follow-up study. *J Pediatr* 1998; 133:374-77.
19. Watts DH, Covington DL, Beckerman K. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:985-99.
20. WM Xu, YT Cui, L Wang , H Yang , ZQ Liang , XM Li, SL

Zhang , FY Qiao , F Campbell , CN Chang , Gardner S, and Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J of viral hepatitis* 2009; 16:94-103.

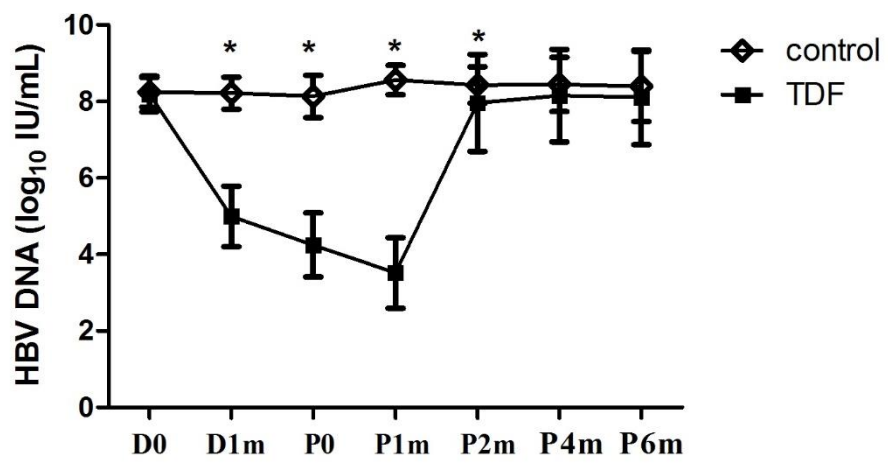
21. M. van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M. Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.
22. Shi ZJ, Yang YB, Ma L, Li XM, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus, a systemic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:147-59.
23. Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:874-6.
24. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International.* 2009;29:133-9.
25. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepatitis Rep;* 2010;9:197-204.
26. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1215-21. Epub 2011 Apr 15.
27. S Fontana RJ . Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009; 49(5 Suppl):S185-95.
28. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology.* 2012 Apr;142(4):773-781.
29. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ,



Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol.* 2013;59:24-30.

**30.**Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology.* 2012;142:773-781.

(八)圖表



附錄：本期發表論文目錄

1. Chen HL et al. Efficacy of Maternal Tenofovir Disoproxil Fumarate in Interrupting Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus.  
AASLD(美國肝臟學會)2014 Nov. 7-11.

2. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, Hu JJ, Lin HH, Zhao LL, Mu SC, Lai MW, Lee CL, Lin HM, Tsai MS, Hsu JJ, Chen DS, Arnold Chan K, Chang MH; Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HBV (PreMIT study). Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):375-86. doi: 10.1002/hep.27837. Epub 2015 May 13.

計畫編號：MOHW104-CDC-C-114-123105

衛生福利部疾病管制署 102-104 年委託科技研究計畫

計畫名稱：子計畫 2 - B 型肝炎病毒子宮內母子感染之危險  
因子探討

## 年度/全程研究報告

執行機構：小兒部

計畫主持人：陳慧玲

研究人員：張美惠/李建南/許宏遠

執行期間：102 年 1 月 1 日至 104 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應  
事先徵求本署同意\*

封面

## 目錄

### 摘要

(1)中文摘要 ..... 第 3 頁

(2)英文摘要 ..... 第 4 頁

### 本文

(一) 前言 ..... 第 5-6

頁

(二) 材料與方法 ..... 第 7-9

頁

(三) 結果..... 第 10-12

頁

(四) 討論 ..... 第 13 頁

(五) 結論與建議 ..... 第 14 頁

(六) 計畫重要研究成果及具體建議 ..... 第 15 頁

(七) 參考文獻 ..... 第 16-19

頁

(八) 圖、表..... 第 20-22

頁

(1)中文摘要：

目前之 B 型肝炎疫苗政策下，仍有約 10%的 HBsAg (+) / HBeAg (+) 母親所生小孩成為慢性 B 型肝炎帶原；另外 HBsAg (+) / HBeAg (-) 母親所生小孩，感染率雖低於 1%，然而可能造成嬰兒急性及致死之猛暴性肝炎；為了進一步減少 B 型肝炎感染率及疾病，針對此一特殊族群感染之危險因子做詳細的了解，是未來預防及治療的重要參考資料。

過去研究顯示，母子感染可能在嬰兒期發生嚴重度不等的肝炎，這些病例過去可能被忽視；本研究為台大醫院等八家醫院進行合作之三年性前瞻性研究，有 335 名帶原母親同意參與研究，其中 161 名為 HBeAg (+) 帶原母親，174 名為 HBeAg (-) 帶原母親。所有母

親及嬰幼兒資料均已建檔，母親平均生產年齡為 34.13 歲，而 335 位帶原母親中，所生子女均年滿 4~6 個月，有 321 位完成 4~6 個月追蹤，298 位完成 12 個月追蹤，有 15 位子女確定感染，母親均為 HBeAg 陽性帶原者。母親為雙陽性所生之子女，帶原率粗估為 9.3%(15/161)，這 15 位 HBsAg 陽性子女中，有 5 位出生時呈 HBsAg 陰性，10 位呈 HBsAg 陽性。進一步分析發現 HBsAg 濃度高於 20 (S/N)者，出生時 HBV DNA 均為陽性，7/7(100%)後續均成為帶原者，此族群可定義為子宮內感染，估計約占所有母子感染之 7/15(46.7%)。

本計畫發現，母子 B 肝傳染之重要途徑為子宮內及周產期傳染，帶原兒童中，約 1/3 ~ 1/2 可能屬於子宮內感染，未來之 B 肝防疫措施，應以預防高病毒量母親之子宮內母子傳染，及周產期母子傳染為目標。

中文關鍵詞(至少三個)：B 型肝炎病毒，嬰兒，病毒量，母子感染，子宮內感染

(2)英文摘要：

Under our universal vaccination program for hepatitis B virus (HBV) infection, about 10% of children born to HBsAg (+)/HBeAg(+) mothers still became HBsAg positive carrier; on the other hand, children



born to HBsAg (+)/HBeAg(-) mothers had much lower rate of infection below 1%. However, cases of acute and fulminant hepatitis may occur in infants born to HBsAg (+)/HBeAg(-) mothers. To further reduce the mother-to-infant transmission of HBV, careful investigation of this high risk group is mandatory.

The present study is a multi-centered, three-year prospective study. A total of 335 mother-infant pairs have been recruited from 8 collaborating hospitals, including 161 prenatal HBeAg-positive mothers and 174 HBeAg-negative mothers. The mean age of maternal age was 34.13 years. Among the 335 children born to the HBsAg-positive mothers. Among them, 298 were followed more than 12 months after birth. Fifteen of them were HBsAg-positive. All the mothers were tested HBsAg/HBeAg-positive. Children born to HBsAg/HBeAg-positive mothers had a HBsAg-positive rate of 9.3%(15/161). Further analysis revealed that children HBsAg levels at birth higher than 20 (S/N) also have HBV DNA positive at birth, and will have a 7/7 (100%) rate of becoming chronic HBV infection. These children are defined as intrauterine infection, with a rate of 46.7% (7/15) in all the mother-to-infant transmissions.

The present project concluded that intrauterine and perinatal infection are important routes of mother-to-infant HBV transmission. Further strategies for interrupting the transmissions is mandatory to eradicate chronic HBV infection and related diseases in our population.

Keyword: infant, viral load, mother-to-infant transmission, intrauterine infection

## (一)前言：

我國 B 肝疫苗全面接種已實施近 30 年，然目前之 B 型肝炎疫苗政策下，HBsAg (+) / HBeAg(+)母親所生小孩，仍有約 10%成為慢性 B 型肝炎帶原者；另外 HBsAg (+) / HBeAg(-)母親所生小孩，感染率雖低於 1%，然而可能造成嬰兒急性及致死之猛暴性肝炎；在目前疫苗政策下，為了進一步減少 B 型肝炎感染率及疾病，針對此一特殊族群周產期感染之危險因子做詳細的了解，是未來預防及治療的重要參考資料。

子宮內感染是指新生兒出生時 24 小時內，抽血檢驗周邊血液呈現 HBsAg 陽性，而且在追蹤 6 個月以上仍呈現 HBsAg 陽性者，過去研究發現，子宮內感染(出生時 HBsAg 陽性)者，100%成為慢性 B 型肝炎帶原，此感染模式可能是目前 B 肝疫苗預防失敗的關鍵因素。傳統的 B 肝疫苗及免疫球蛋白預防母子傳染雖然相當成功，但主要是預防周產期感染，無法有效預防子宮內感染；了解子宮內感染的狀況及可能的風險因子，有助未來防疫政策找出合適的方法，以減低與消除它。

本研究目的，在了解 B 肝帶原母親的嬰兒發生子宮內感染的比率，B 肝帶原母親所生的新生兒其胎盤是否已受 B 型肝炎病毒侵入；並了

解子宮劇烈收縮、早期出血、羊膜穿刺、母體 B 肝病毒量等是否為子宮內感染之高等危險因子，並了解 HBIG 注射時間的早晚，對於 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親的嬰兒是否成為帶原者的影響。

此計畫採跨院合作之方式，針對 B 肝帶原母親所生子女，收案 HBsAg/HBeAg 雙陽性 B 肝帶原母親及嬰兒，及 HBsAg 陽性/HBeAg 陰性母子，母親於生產時測定病毒量，子女於出生時、6 及 12 個月抽血檢查，並收集個案之胎盤檢體，進行病理學及分子生物學檢驗；感染之母子將進行 B 型肝炎病毒突變檢測，以釐清突變對於子宮內感染的影響。並分析嬰兒出生後施打 HBIG 的時間，是否與感染相關。

本研究之成果有助於了解子宮內感染對於 B 肝雙陽母親子女感染之重要性，對於 B 肝防疫失敗之影響，預期將可得知 B 肝疫苗失敗關鍵因子，成果將可作為新一代 B 肝防疫政策之規劃參考，讓國人能從小即遠離 B 肝病毒。

## (二)材料與方法：

本研究以前瞻性研究，追蹤調查 B 型肝炎帶原母親所生嬰兒，發生子宮內感染的比率，及造成子宮內感染的相關危險因子探討。

### 1. 研究對象：

以跨院合作之方式，針對 B 肝帶原母親及其所生子女，預計收案 300 組 B 肝帶原母親及嬰兒，包括 150~200 組 HBsAg/HBeAg 雙陽性，及 150 組 HBsAg 陽性/HBeAg 陰性母子作為對照。

## 2. 進行步驟：

1). 研擬與其他合作醫院之合作研究進行方案，包括篩檢方式，收案流程，步驟，配合人員，資料收集，及後續追蹤細節等，並包含倫委會之撰寫，及申請審核流程。(第一年)

2). 收集個案：(第一~三年)

A). 於本院及國內合作醫院進行，收集於本院及其他合作醫院懷孕婦女於產前檢查，檢驗結果為 B 型肝炎 HBsAg 帶原者，或在嬰兒室或新生兒病房出生之新生兒及母親，於產前或產後由研究人員說明研究內容，進行衛教，並詢問是否有加入研究之意願，如獲得同意，則簽署同意書，母親為 HBsAg(+)/HBeAg(+) 雙陽性帶原及 HBsAg(+)/HBeAg(-) 單陽性帶原者，以約 1:1 比例收案。

B). 依病例資料登記母親產前的帶原狀況，過去病史，及懷孕期間及生產時是否有子宮劇烈收縮、早期出血、使用安胎藥物或其他藥物、妊娠毒血、羊膜及絨毛膜穿刺或其他胎兒異常情形。

C). 所有母親及嬰幼兒資料建檔，參與研究之產婦在嬰兒出生後，立即登錄于檔案中，以便後續追蹤，並同時登記母親之生產之方法、生產年齡、及生產數；出生嬰兒部分則登記其出生體重及出生週數，性別，出生前後異常，是否早產及原因等變項。

D). 依衛生署規定及醫院常規，注射 HBIG 注射及肝疫苗，並登錄嬰兒室實際注射日期時間。

### 3.追蹤及抽血時程：

A). 參與研究之母親，在周產期及產後六個月抽取 5~8CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記 HBsAg， Anti- HBs ， Anti HBc ， HBeAg， Anti- HBe，轉氨酵素 AST/ALT。

B). 所生子女在出生時，6 個月及 12 個月抽取 3~5CC 全血並分離血清，檢測 B 型肝炎標記，轉氨酵素。

C). 子女 6 及 12 個月若發現 HBsAg 為陽性，轉介至兒童肝膽胃腸科醫師追蹤，並做需要之進一步檢查。

### 4.病毒學檢測 (第二至三年)：

A). B 型肝炎病毒量及基因型：將帶原母親及嬰幼兒之病毒 DNA 進行分析，了解帶原母親之病毒 DNA 檢測是否發生變異。

B). B 型肝炎病毒表面抗原基因定序及突變檢測 (第二至三年)  
收集 10 組被感染母子及 10 名母親進行 B 型肝炎病毒表面抗原 a determinant 基因，進行定序及面抗原突變檢測。

### 5.病理學及分子生物學檢驗 (第一~三年)：

收集 18 個個案之胎盤檢體，每個檢體採樣 8-10 份樣本，分別以福馬林固定及凍存。凍存之檢體以分子生物學方式探討胎盤上是否有 B 肝病毒。

#### **6.統計分析 (第三年):**

由以上資料進行 B 型肝炎病毒子宮內母子感染之關係及造成子宮內感染的可能危險因子分析，使用統計分析，以找出最重要因子，並特別分析施打 HBIG 時間的不同是否會造成不同的子女帶原率。

(三)結果：

本計畫為三年計畫，今年為第三年，計畫執行順利。

1. 目前已收案共 335 位母親簽署同意書加入本研究之追蹤；這 335 位母親及其子女已完成抽血及資料建檔。335 位帶原母親中 HBsAg(+)/HBeAg(+) 有 161 名，e 抗原陽性母親佔收案比率為 48%；HBsAg(+)/HBeAg(-) 者有 174 名，e 抗原陰性母親佔收案比率為 52%。這 335 位中，有 42% (142/335) 選擇剖腹產。HBeAg(+) 母親中，剖腹產率 41% (66/161)，而 HBeAg(-) 母親為 44% (76/174) (詳見表一)；335 位中，產檢過程有 40.6% (136/335) 母親接受羊膜穿刺檢查(詳見表二)。母親平均生產年齡為 34.13 歲。
2. 新生兒出生第一天抽血，呈 HBsAg(+) 共 23 人，23 位新生兒中有 19 位母親為 HBeAg(+), 4 位為 HBeAg(-)。這 23 位新生兒，其中有 10 人在 4-6 個月或 12 個月追蹤呈 HBsAg(+), 確定感染，其母



親皆為 HBeAg positive；13 人在 4-6 個月或 12 個月追蹤呈 HBsAg(-)，確定無感染，其 4 位母親為 HBeAg negative，9 位母親為 HBeAg positive。

3. 目前 335 組母子均已完成 4-6 個月追蹤，298 組母子完成 12 個月追蹤。除上述確定感染的 10 人外，另有 5 位出生時 HBsAg 呈陰性，但在 4-6 個月或 12 個月追蹤時 HBsAg 呈陽性，所以目前已有 15 名小孩確定感染，帶原率粗估為 9.3%(15/161)；而其餘 174 組 e 抗原陰性母親所生子女目前沒有發現帶原者 (詳見表三)。

4. 我們發現，23 位新生兒出生 HBsAg，其中僅有 10 人在 4-6 個月或 12 個月追蹤呈 HBsAg(+)，其餘 13 人並未成未帶原者，且出生時 HBsAg 為低濃度陽性，因此出生時 HBsAg 陽性並不一定是子宮內感染。進一步分析 HBsAg 濃度(S/N)與帶原關係(圖一)，發現 HBsAg 濃度高於 20 (S/N)者，7/7(100%)後續均成為帶原者，且出生時 HBV DNA 均為陽性(4.04~9.84 logIU/mL)，因此我們認為為子宮內感染可能需重新定義。依 HBsAg 濃度(S/N)大於 20 且 HBV DNA 陽性之定義，估計子宮內感染，約占所有母子感染之 7/15(46.7%)。

5. 統計子女帶原之危險因子，15 名子女帶原者中，14 名母親病毒

量皆大於 7.0 logIU/mL，7 名子宮內感染個案，所有母親病毒量皆大於 7.0 logIU/mL。比較生產方式，自然產個案較剖腹產有較高的帶原率(14% vs 3%, P=0.0221)。羊膜穿次與否則未發現與子女感染率相關。

6. 只擷取單一醫院的案例，分析 HBeAg(+) 與 HBeAg(-) 母親的年齡，HBeAg(+)母親平均年齡為 34.45+/-3.55，HBeAg(-)母親平均年齡為 35.10+/-3.97；HBeAg(+)母親所生子女 HBsAg 陽性率為 8%(7/89)，與原來的分析值並無顯著差異，HBeAg(+)母親比 HBeAg(-)年紀輕，是因 B 肝自然病程的關係。

7. 統計這 335 位新生兒 HBIG 注射時間: □2 hour 施打 HBIG 共有 72 位；有 240 位介於 2-12hour 施打 HBIG；14 位介於 12-24 hour 施打 HBIG；另有 3 位>24 hour 施打，有 6 位沒有施打 HBIG(均為母親為單陽性帶原)。而雙陽母親所生子女，有 53 位(33%)於 2hrs 內施打 HBIG，96 位(60%)介於 2-12 hrs 施打 HBIG，10 位(6%)介於 12-24 hour 施打 HBIG (詳見表四)。

8. 為了解 HBIG 注射時間的早晚，對於 HBsAg 及 HBeAg 雙陽性母親的嬰兒是否成為帶原者的影響，我們增加分析過去回溯研究之 HBsAg(+)/HBeAg(+)所生子女，共統計 508 位雙陽母親所生小孩，

HBIG 施打時間與兒童呈 HBsAg(+)之關係，發現 HBIG<2hrs 施打者，似有較低的感染率，然未達統計差異 (詳見表五)。

9. 參與研究之 335 位 B 肝帶原母親，產後第一天血液轉氨酵素檢測，發現有 20 位母親其轉氨酵素(ALT)偏高，其中有 12 位超過標準值兩倍內(<80 IU/L)，另 8 位母親是超過正常值兩倍以上(>80 IU/L)，我們已建議帶原母親至內科門診就診。

10. 檢測 B 肝帶原之母親所生子女之轉氨酵素，辨別是否有發生嬰兒期急性肝炎或肝功能異常之情況。在 321 位已完成 6 個月 ALT 檢測的孩子中，有 11 位孩子之 ALT 超過標準值；這 11 位孩子，其中有 3 位為 HBsAg(+)，ALT data 分別: 69 IU/L、87 IU/L 及 250IU/L，已轉介至兒科門診持續追蹤。

11. 目前已收集 21 組胎盤檢體，HBeAg(+)母親 14 名，HBeAg(-)母親 5 名，非帶原對照組 2 名。胎盤組織抽取 DNA 進行 HBV PCR 分析，目前已檢測 16 組，HBeAg(+)母親 10 名，HBeAg(-)5 名及非帶原對照組 1 名；其中 2 名 HBeAg(+)且小孩有帶原的母親，胎盤 HBV PCR 呈現陽性(+); 另 2 名 HBeAg(+)且小孩未感染的母親，其胎盤 HBV PCR 呈現陰性(-)； 5 名 HBeAg(-)母親及 control 胎盤 HBV PCR 呈現陰性。

12. 檢測帶原母子之表面抗原 a determinant 突變，已完成 9 名母親之突變檢測，僅 1 名母親為突變株(M133L)，其所生子女亦為相同突變(M133L); 另有一組子女為突變株 I110L，然母親無檢測出突變株(wild type)。目前所呈現之結果，並未發現突變株與子宮內感染之關係。

#### (四)討論：

本研究收案的 335 個孩子(男:女 = 164:171 中)，其中 HBeAg 陽性帶原孕婦所生子女有 161 名 (男:女= 82:79)。15 名子女被感染 HBsAg 陽性，其母親均為 HBeAg 陽性帶原者，統計 HBsAg 陽性之子女，男生共 10 名(10/82)，女生 5 名(5/79) (P=0.2004)，並無性別差異。

15 位新生兒在 6 個月或 12 個月回診追蹤時 B 型肝炎表面抗原呈陽性，這 15 位 HBsAg(+) 新生兒，其母親皆為 HBeAg(+) 帶原，其中 14 名母親病毒量皆大於 7.0 logIU/mL。其中有 7 位帶原小孩，出生時 HBsAg titer 又相對高(28-390 S/N)，且出生時 HBV DNA 均為陽性(4.04~9.84 logIU/mL)，此族群可定義為子宮內感染。統計出生時 HBsAg 濃度高於 20 (S/N) 者，7/7(100%) 後續均成

為帶原者。因此估計子宮內感染，約占所有母子感染之 7/15(46.7%)。

本研究結果發現，B 肝母子感染之危險因子為母親 HBsAg/HBeAg 雙陽性，母親高病毒量者，子宮內感染約占母子感染之 46.7%，母親病毒量大於 7.0 logIU/mL，且出生時子女 HBsAg 較高，出生 HBV DNA 陽性。未來之 B 肝防疫措施，應以預防高病毒量母親之子宮內母子傳染，及周產期母子傳染為目標。HBsAg 之定量，未來也將因應檢驗技術的進步，需做進一步的研究分析，以利臨床之應用及預測感染率。

在本研究追蹤過程中，同時也提高了母親及家屬對於 B 肝的衛教知識了解了解，知道按時追蹤是對母子均為有利的事情，未來在母親帶原率下降的情況下，加強 B 肝母子傳染之衛教將更為挑戰及重要。

#### (五)結論與建議：

雖然傳統的 B 肝疫苗及免疫球蛋白預防母子傳染雖然相當成功，但仍是無法有效預防子宮內感染。統計目前資料，帶原兒童中，約 1/3~1/2 可能屬於子宮內感染，未來之 B 肝防疫措施，應以

預防高病毒量母親之子宮內母子傳染，及周產期母子傳染為目標。

並利用 HBsAg 定量檢驗技術的進步，應用於母子 B 肝感染之防治。

(六)計畫重要研究成果及具體建議：

統計目前資料，母子 B 肝傳染之重要途徑為子宮內及周產期傳染，帶原兒童中，約  $1/3 \sim 1/2$  可能屬於子宮內感染，未來之 B 肝防疫措施，應以預防高病毒量母親之子宮內母子傳染，及周產期母子傳染為目標。

(七)參考文獻：

1. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TJ, Sushma S, Prasanna KS, Tandon A, Sreenivas V, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology* 1996;23:1448-55.
2. Ann Soderstrom, Gunnar Norkrans and Magnus Lindh. Hepatitis B Virus DNA during Pregnancy and Post Partum: Aspects on Vertical Transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 814-19.
3. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune gloBulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-102.
4. Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA. Fulminant hepatitis B in infants Born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992;304:1169-70.



5. Chang MH, Chen DS, Hsu HC, Hsu HY, Lee CY, et al. Maternal transmission of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2377-80.
6. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:34-9.
7. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, Liu CC, Lee IH, Wu TC, Wu SF, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Fulminant hepatic failure in children in endemic areas of HBV infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
8. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*. 2012;142:773-781.
9. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:1215-21
10. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chen HL. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide

- vaccination programme in Taiwan. *Gut*. 2004;53:1499-503.
11. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
  12. Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
  13. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at Birth. *J infect Dis* 1997;176:427-30
  14. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
  15. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Mizokami M, Hirano K, Chen DS. Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery. *OBstet Gynecol*. 1996;87:244-8.
  16. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants Born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985; 152: 817-22.
  17. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682-3.
  18. M.van Zonneveld, A. B. van Nunen, H. G. M.Nisters, R. A. de Man, S. W. Schalm, H. L. A. Janssen. Lamivudine treatment during

pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis* 2003;10:294-7.

19. Mandelbaum B, Brough AJ. Hepatitis following multiple intrauterine transfusions. Report of a case. *OBstet Gynecol.* 1967;30:188-91.
20. Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection By a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol.* 2012;57:730-5.
21. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Vimalakaj L, Yano M. Is there evidence for intrauterine HBV infection in newborns of hepatitis B carrier mothers? *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997;28:365-9
22. Rosh JR, Schwensen AH, Groisman G, Benkov KJ, LeLeiko NS. Fatal fulminant hepatitis B in an infant despite appropriate prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1349-51.
23. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection By radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-41.
24. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at Birth: A long-term follow up study. *J Pediatr* 1998;133:374-7.
25. Tsai TY, Lo KJ, Lee SD, et al. Immunoprophylaxis against hepatitis

B virus infection: a controlled trial in infants Born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. Chin J Gastroenterol 1984; 1: 181-5.

26. Vanclaire H, Cornu C, Sokal EM. Fulminant hepatitis B in an infant Born to a hepatitis Be-antiBody positive, DNA-negative mother. Arch Dis Child 1991;66:983-5. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, Chang MH. Role of hepaitits B immunogloBulin in infants Born to hepatitis B e antigen-negative carrier mothers in Taiwan. Pediatr Infec Dis J 2003; 22: 584-8. 55:
27. WM Xu, YT Cui, L Wang , H Yang , ZQ Liang , XM Li, SL Zhang , FY Qiao , F CampBell , CN Chang , Gardner S, and Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, douBle-Blind, placeBo-controlled study. J of viral hepatitis 2009; 16:94-103.
28. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ, Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. J Hepatol. 2013;59:24-30.

(八)圖表：

表一、雙陽母親所生子女 v.s 子女 HBsAg(+)生產方式統計表

Maternal HBeAg status	Total	HBsAg positive at 6m or 12m
Vaginal	95	13 (14%)
C/S	66	2 (3%)

P=0.0221

表二、雙陽母親所生子女 v.s 子女 HBsAg(+)羊膜穿刺統計表

Maternal HBeAg status	Total	HBsAg positive at 6m or 12m
Amniocentesis(-)	108	9 (8%)
Amniocentesis(+)	53	6 (11%)

P=0.5399

表三、HBsAg(+)帶原母親所生子女 HBsAg 陽性率

Maternal HBeAg status	*Children (N)	* Children HBsAg(+) (N)	Children HBsAg(+) rate (%)
HBeAg(+)	161	15	9.3
HBeAg(-)	174	0	0
Total	335	15	4.5

\*6 or 12 month F/U

表四、HBsAg(+)帶原母親所生子女施打 HBIG 統計表

Maternal HBeAg status	No HBIG (HBsAg+/ total No)	HBIG time $\leq 2$ hour (HBsAg+/ total No)	HBIG time 2-12 hour (HBsAg+/ total No)	HBIG time 12-24 hour (HBsAg+/ total No)
HBeAg(+) N=161	0/0	5/53	10/96	0/10
HBeAg(-) N=174	0/6	0/19	0/144	0/4
Total	0/6	5/72	10/240	0/14

\*另有 3 位(2 位 HBeAg(+)及 1 位 HBeAg(-))施打時間超過 24 hour。

表五、HBeAg(+)帶原母親所生子女，HBIG 施打時間與兒童呈

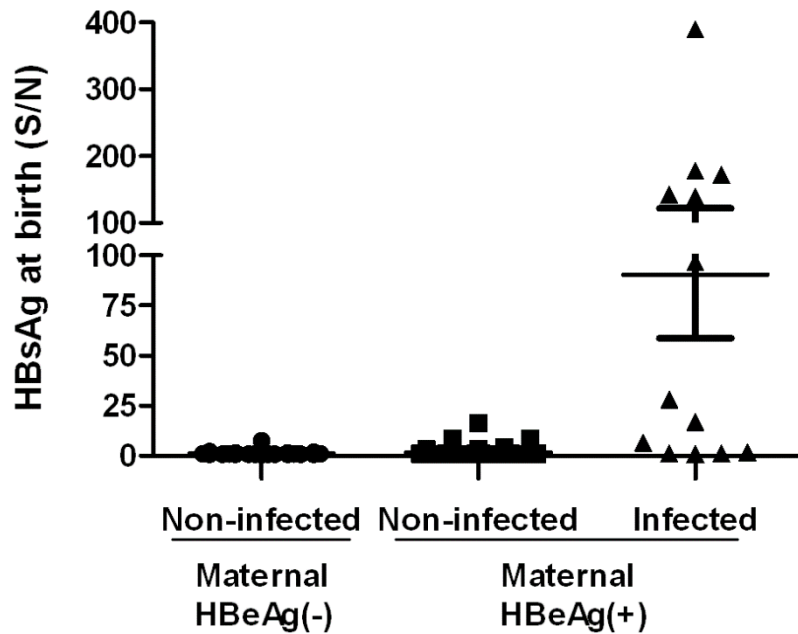
HBsAg(+)之關係

	小孩 HBsAg negative	小孩 HBsAg positive	total	
≤2 hour	345	30 (感染率 8%)	375	X <sup>2</sup> =3.3574
>2-24 hour	163	24 (感染率 12.8 %)	187	
total	508	54	562	

P=0.0669

圖一、新生兒出生時之 HBsAg 定量圖





附錄(發表論文)：

1. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ, Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):24-30.
2. Tseng YR, Wu JF, Kong MS, Hu FC, Yang YJ, Yeung CY, Huang FC, Huang IF, Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Chen HL. Infantile hepatitis B in immunized children: risk for fulminant hepatitis and long-term outcomes. *PLoS One.* 2014 Nov 7;9(11).
3. Chen CY, Chen HL, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS, Chang MH. Weight-based policy of hepatitis B vaccination in very low birth weight infants in Taiwan: a retrospective cross-sectional study. *PLoS One.* 2014 Mar 17;9(3).

計畫編號：DOH102-DC-1101

MOHW103-CDC-C-114-123105

MOHW104-CDC-C-114-133104

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫

總計畫：降低病毒性B型肝炎垂直傳播風險、B型及C型肝炎感染及分子流行病學、致病機轉與治療相關研究

子計畫 3：慢性 B 型及 C 型肝炎患者感染危險因子和自然病程進展及治療療效之病毒及宿主因子之研究-著重世代研究

# 102~104 年度全程研究報告

執行機構：國立台灣大學

計畫主持人：陳定信

研究人員：高嘉宏、陳培哲、劉俊人、劉振驊、楊宏志、  
曾岱宗、蘇東弘

執行期間： 102 年 1 月 1 日至 104 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應  
事先徵求本署同意\*

封面

目錄

摘要

(1)中文摘要 ..... 第 3 頁

(2)英文摘要 ..... 第 7 頁

本文

(九) 前言 ..... 第 11 頁

(十) 材料與方法 ..... 第 18 頁

(十一) 結果..... 第 22

頁

(十二) 討論 .....	第 31
頁	
(十三) 結論與建議 .....	第 37
頁	
(十四) 計畫重要研究成果及具體建議 .....	第 39
頁	
(十五) 參考文獻 .....	第 40
頁	
(十六) 圖、表.....	第 45
頁	
附錄：本期發表論文目錄、調查問卷.....	第 66 頁

中文摘要：

第一部分：

背景：對於慢性 B 型肝炎患者，我們仍然希望尋找更多對於預後的預測因子。過去的研究指出，高病毒量代表著肝硬化及肝癌風險的增加，而對於低病毒量(HBV DNA<2000 IU/mL) 及中病毒量(HBV DNA 介於 2000-20000 IU/mL)之患者患者，血清中 B 型肝炎表面抗原濃度，是否可以預測慢性肝炎，肝硬化及肝癌的發生，目前仍不清楚，而對於高病毒量的患者，我們是否能夠利用病毒突變株的定量，來更有效的區分肝癌的風險，也是一項很重要的議題。

方法：我們總共納入 1068 位慢性 B 型肝炎 e 抗原陰性且低病毒量的患者以及 521 位中病毒量的患者，探討表面抗原和疾病進展的關係。同時利用 nested case-control study 及 propensity score matching 選出來的 135 組 cases 及 controls，進一步分析病毒突變株的定量是否和肝癌的風險相關。

結果：我們首先發現，表面抗原濃度為發生低病毒量之患者，產生慢性肝炎的預測因子。多變項分析顯示，表面抗原濃度 $\geq 1000$  IU/mL 的患者，相對於小於 1000 IU/mL 的患者，發生慢性肝炎的風險比為 1.5 (95%信賴區間為 1.2-1.9)，我們同時也發現表面抗原濃度和慢性肝炎急性發作以及肝硬化有正相關。而對於中病毒量的患

者，多變項分析顯示表面抗原濃度 $\geq 1000$  IU/mL 的患者，相對於 $< 100$  IU/mL 的患者，發生肝癌的風險比為 8.9 (95%信賴區間為 1.2-68.9)。而最後我們發現，basal core promoter 突變株的比例越高，日後發生肝癌的風險越大。

結論: 對於 e 抗原陰性且低病毒量集中病毒量的患者，表面抗原濃度越高，其疾病進展的風險越大，而對於高病毒量的患者，若 basal core promoter 突變株的比例越高，發生肝癌的風險也越大。

第二部分：

背景：目前健保署對於慢性 B 型肝炎的患者，給付 3 年的口服藥物治療。停用這些藥物之後，常見到 B 型肝炎復發。因此如何預測停藥後病毒復發的風險是臨床上很重要的課題。

方法：我們總共納入 173 位 e 抗原陽性及 140 位 e 抗原陰性患者接受平均 3 年的抗病毒藥物後停藥追蹤 1 年以上的患者，進一步分析開始用藥前及停藥時的因子與臨床復發的原因。

結果: 對於 e 抗原陽性的患者，發現治療中達到 e 抗原消失 (HR: 0.31, 95% CI: 0.20 – 0.50,  $P < 0.001$ ) 是最重要可以獨立預測停藥後的臨床復發。有達到 e 抗原消失可以降低 69% 停藥後復發的風險。進一步分析符合亞太肝病醫學會的停藥標準始停藥的 74 位患者，多變項分析後，發現停藥時  $ALT \geq 30$  U/L (HR: 4.42, 95%CI: 1.60-12.21) 可以預測停

藥後的臨床復發。對於 e 抗原陰性的 140 位患者，發現治療前病毒量越高 (HR: 1.179, 95%CI: 1.001-1.389, P=0.049)，及停藥時的 ALT  $\geq$  20 U/L 可以預測停藥後的復發 (HR: 1.986, 95% CI: 1.097 - 3.596, P=0.024)。亞太肝病醫學會的停藥標準並不能預測後續的復發。

結論：使用抗病毒藥物治療後，對於 e 抗原陽性患者若能達到 e 抗原消失，可以減少停藥後的臨床復發。停藥時的 ALT 值可以預測停藥後的臨床復發。

第三部分：

背景：從台灣以社區健康民眾為主 REVEAL-HCV 研究中，發現較高的 C 型肝炎病毒量、ALT 值及基因型第一型的感染與肝癌的發生有關。然而在醫院進行慢性 C 型肝炎自然病史的追蹤觀察，目前仍闕如。IL-28B 基因多形性可以預測慢性 C 型肝炎的自然痊癒及干擾素的治療效果。但與後續的肝癌發生或死亡的關連性仍不清楚。

方法：我們總共收集台大醫院 1155 名未接受過抗病毒藥物治療的慢性 C 型肝炎患者，並長期追蹤，以探討其 IL-28B 基因多形性對於肝癌及死亡的進展。

結果：我們發現開始追蹤時的越高的年齡，ALT、C 型肝炎病毒量、甲型胎兒蛋白及肝纖維化指標(APRI)可以預測後續的肝硬化及肝癌

發生。開始追蹤時的越高的年齡，GGT 值及肝纖維化指標可以預測後續的死亡。於 465 位可以檢測 IL-28B 基因多形性的患者中發現 396 位(85%)為 rs8099917 TT 基因型，69 位(15%)為 GT 基因型。在肝硬化的患者中，年齡(HR: 1.07, 95% CI: 1.01-1.12)及追蹤時的 AFP 大於 20ng/mL(HR: 4.06, 95%CI: 1.53-10.74)為可以預測後續肝癌的獨立因子，而 IL28B 基因型則不顯著。在無肝硬化的患者中，年齡較長(HR: 1.07, 95% CI: 1.04-1.10)、追蹤時的 AFP 大於 20ng/mL(HR: 2.73, 95%CI: 1.41-5.27)及血小板數較低(HR:0.99, 95%CI: 0.99-0.9996)為可以預測後續肝癌的獨立因子，而 IL28B 基因型則不顯著。

結論：C 型肝炎患者較高的年齡，肝纖維化指標，會有較高的風險導致將來的肝硬化、肝癌及死亡。IL-28B 基因多形性並不能預測後續肝癌及死亡。

#### 第四部分：

背景：目前的急性病毒性 B 及 C 型肝炎的感染的傳染途徑目前並不清楚是否與傳統感染的途徑相同。本研究在探討目前急性病毒性 B 及 C 型肝炎的感染的傳染途徑

方法：我們計畫回溯台大醫院過去 10 年來診斷急性 B 型及 C 型肝炎患者之病歷，並聯合多家區域醫院，前瞻性的收集 2015 年急性肝炎



的相關流行病學及感染途徑的資料，以便統計及建立病毒性肝炎感染之危險因子。

結果：最近 10 年的資料中，我們共收集了 134 位急性 B 型肝炎的患者，經過統計分析發現，若以 IgM-antiHBc 抗體量 15 S/CO 可以提高急性 B 型肝炎的診斷準確率。分析感染急性 B 型肝炎的原因，最高比率是異性間性行為傳染（62%），接著是醫療處置傳染(24%)、醫護人員針扎傳染（7%）或是男性 HIV 陽性患者（7%）。另外在 75 位急性 C 型肝炎的患者中最高比率是男性 HIV 陽性患者(33%)，接著是洗腎傳染(21%)、醫療處置(19%)、異性間性行為傳染(12%)、醫護人員針扎傳染（9%）、手術（5%）及輸血（2%）。我們發現近年來男性 HIV 陽性患者是最主要的傳染途徑。

結論：近年來，性行為及 HIV 陽性患者是急性 B 及 C 型肝炎最主要的傳染途徑。

關鍵詞：B 型肝炎，肝癌，基礎啟動子，C 型肝炎，口服藥物

英文摘要：

First part

**Introduction:** It is important to identify more risk factors for disease progression in HBV carrier. Previous studies have shown that a higher viral load is associated with a higher risk for HCC development. For patients with low viral loads (HBV DNA level <2000 IU/mL) and intermediate viral loads (HBV DNA level 2000-20,000 IU/mL), it is unclear whether HBsAg level can be used to predict disease progression. In addition, it is also unclear whether quantification of viral variants helps predict HCC development in patients with high viral load.

**Method :** We totally enrolled 1068 HBeAg-negative patients with low viral loads and 521 patients with intermediate viral loads to explore whether HBsAg level can be used to predict disease progression. We also collected 135 pairs of HCC (cases) and non-HCC (control) via nested case-control study and propensity score matching to evaluate whether quantification of viral mutant help predict HCC development.

**Results:** We first found that a higher HBsAg level is a risk factor for HBeAg-negative hepatitis in low viral load. Multivariate analysis showed that the adjusted hazard ratio in patients with HBsAg level  $\geq 1000$  versus <1000 IU/mL was 1.5 (95% confidence interval, 1.2-1.9). The positive correlation was also present when evaluating other endpoints, including hepatitis flare and cirrhosis. For patients with intermediate viral loads, HBsAg level  $\geq 1000$  IU/mL, compared to patients with HBsAg level <100 IU/mL, was associated with a higher HCC risk with hazard

ratio of 8.9 (95% confidence interval: 1.2-68.9). Finally, we found that a higher proportion of basal core promoter mutant was associated with a higher risk of HCC.

**Conclusion:** For patients with low and intermediate viral loads, a higher HBsAg level was associated with a higher risk of disease progression. For patients with high viral loads, a higher basal core promoter mutant was a risk factor for HCC development.

## Part 2

**Background:** After discontinuation of 3-year treatment of anti-HBV agents, clinical relapse of chronic hepatitis B is frequently seen. It is important to find clinical predictors for clinical relapse after discontinuation of treatment.

**Methods:** We totally enrolled 173 HBeAg-positive and 140 HBeAg-negative patients discontinued entecavir after 3-year treatment with a follow-up greater than 12 months. The baseline and end-of-treatment factors were analyzed to find the predictors for clinical relapse.

**Results:** Among HBeAg-positive patients, achieving on-treatment HBeAg may reduce 69% of risk to develop post-treatment clinical relapse. In patients achieving the APASL guideline to discontinuation of antiviral therapy, end-of-therapy (EOT) ALT  $\geq$  30 U/L significantly predicts post-treatment clinical relapse. For 140 HBeAg-negative patients, higher pretreatment HBV DNA level and EOT ALT  $\geq$  20 U/L can predict post-treatment clinical relapse, but not the APASL guideline.

**Conclusion:** After antiviral therapy, achieving HBeAg loss for HBeAg-positive patients may reduce the risk of clinical relapse off therapy. The

EOT ALT value can predict the clinical relapse post treatment.

### Part 3

**Background:** In a community-based cohort study (REVEAL-HCV), the higher HCV RNA load, higher ALT levels as well as genotype 1 infection were associated with HCC development. However, hospital-based natural history cohort study is still lacking. IL-28B polymorphism predicts the spontaneous clearance of hepatitis C virus and responses of interferon therapy. However, the association between IL-28B polymorphism and the development of HCC and death remains unclear.

**Method:** We totally enrolled 1155 chronic hepatitis C patients without treatment during the follow-up period with longterm follow-up. The association between IL-28B polymorphism and the development of HCC and death were investigated.

**Results:** We found older age, greater ALT, HCV viral load, alpha-fetoprotein and aspartate-platelet ratio index (APRI) predict the development of liver cirrhosis and HCC. In addition, older age, greater GGT and APRI predicts all-cause mortality. We found among 465 patients, there are 396 patients with rs8099917 TT genotype and 69 with GT genotype. In cirrhotic patients, age and baseline AFP level > 20ng/mL significantly predicts the development of HCC. In non-cirrhotic patients, age, baseline AFP >20 ng/mL and lower platelet counts significantly predicts the development of HCC but not the IL28B genotype.

**Conclusion:** Older age and greater APRI predicts a greater risk for liver cirrhosis, HCC and all-cause mortality. The IL-28B genotype could not predict subsequent development of HCC and death in chronic hepatitis C

patients.

Part 4.

**Background:** Whether the current transmission routes for acute hepatitis B and C are the same as conventional routes remain unclear. This study aims to investigate the current transmission route of acute hepatitis B and C.

**Method:** We retrospectively collect the acute hepatitis B and C patients in the past 10 years. We also collaborate with other regional hospitals to investigate the transmission route and the epidemiology of acute hepatitis B and C for risk factors for infection.

**Results:** In recent 10 years, we collected 134 patients with acute hepatitis B. We found that the threshold of 15 S/CO for IgM antiHBc may help the diagnosis of acute hepatitis B. The most common causes for acute hepatitis B are sexual contact (62%), puncture/piercing injury (24%), occupational exposure (7%) or male HIV-positive patients (7%). In 75 patients with acute hepatitis C, The most common transmission routes are male HIV-positive patients (33%), hemodialysis (21%), puncture/piercing injury (19%), sexual contact (12%), occupational exposure (9%), surgery (5%) and blood transfusion (2%). Currently, male HIV-positive patients is a major transmission route.

**Conclusion:** Sexual contact and male HIV-positive patients are the major routes of transmission of acute hepatitis B and C in recent years.

Keyword : HBV, HCV, basal core promoter, hepatocellular carcinoma,  
nucleos(t)ide analogue, IL-28

前言：

慢性肝炎危害國民健康眾所皆知。過去研究已知我國肝炎之主要致病原為 B 型肝炎病毒，其長期感染後，會產生如肝硬化和肝細胞癌等後遺症，目前仍是國人健康的大敵。而其最重要的感染途徑乃由母親傳給新生兒之周產期傳染，故我國政府自民國 73 年起展開全面性的 B 型肝炎疫苗預防接種，至今已屆滿 30 年且有相當理想的效果。然而仍約有 6% 因故未能接種疫苗或 10% e 抗原陽性或是高病毒量孕婦之新生兒，因疫苗/免疫球蛋白接種無效而可能變為慢性帶原者，再加上原有約 300 萬的成人 B 型肝炎帶原者，故往後三十年間，慢性 B 型肝炎病毒感染之後遺症如肝硬化和肝細胞癌仍舊是國人健康的大敵。

在亞洲，大部分的慢性 B 型肝炎感染的患者，都是在周產期或 2 歲之前得到感染。<sup>1</sup> 其自然病史的分期，可以依據病毒和宿主之間的交互作用，分為三期。<sup>2</sup> 第一個時期是免疫耐受期：大部分的孩童及年輕人皆屬於這個時期，其臨床表現為血清中 e 抗原呈陽性且病毒量高 ( $>2 \times 10^7$  IU/ml)，但 ALT 數值卻是正常或是輕微的上升，肝臟中病毒大量的複製，但宿主對 B 型肝炎病毒的免疫反應，卻相當有限，顧名思義為免疫耐受期。到了 20 至 40 多歲間，會進入第二個時期，稱之為免疫廓清期：之前沒有症狀的帶原者，會開始有一些急性發作

的症狀，同時血清中的 ALT 也會反覆的上升，在肝臟中，肝細胞會因為宿主免疫反應而遭破壞，在經過一段時期肝臟反覆的發炎之後，病人的 e 抗原會被清除，e 抗體會出現，吾人稱之為 e 抗原的血清轉換，同時病人血清中的病毒量也會隨之下降。之後的病人會進入第三個時期，稱之為低複製期(low replication)或不活動帶原狀態 (inactive carrier state)，在這個時期，血清中的病毒量通常較低 (<2000IU/ml)，ALT 數值正常，在肝臟中，病毒的複製會被抑制，同時肝臟細胞也不再遭到破壞。由於病毒的複製僅被抑制，但未被清除，故病人血清中的表面抗原仍為陽性。這群病人在長期追蹤後，每年有 1-2%的會發生表面抗原血清轉換。<sup>3,4</sup> 然而有部分不活動帶原者，會以每年 2.2-3.3%的機會，<sup>5,6</sup> 產生 B 型肝炎病毒的再活化，也就是進入再活化期 (reactivation phase)，或是 e 抗原陰性慢性 B 型肝炎：這些病人的臨床表徵包括血清中病毒量上升 (>2000IU/ml)、ALT 數值上升，以及肝臟細胞再次受到免疫系統的破壞。

從過去台灣的一項以社區為主的世代研究(REVEAL-HBV)指出，在大於 30 歲得患者，e 抗原陽性以及血清中病毒量大於 2000 IU/mL 的病患，日後產生肝癌的危險性相對較高<sup>7</sup>；而我們研究團隊，在過去 3 年的研究中，利用 2688 位在台大醫院長期追蹤病患，所建立起的以醫院為主的世代研究(ERADICATE-B)中指出，除了 e 抗原及血清



中的病毒量以外，血清中的表面抗原濃度，能對於所謂低病毒量的患者，更進一步細分肝癌的風險，也就是說對於血清中病毒量 $<2000$  IU/mL 的患者，血清中表面抗原濃度 $<1000$  IU/mL，會較表面抗原濃度大於  $1000$  IU/mL 的患者，長期追蹤後，發生病毒複製再活化，肝炎，肝硬化，及肝癌的風險更低。<sup>8</sup> 因此，合併血清中的病毒量及表面抗原濃度，能更進一步區分出一群所謂「微風險的 B 型肝炎帶原者 (minimal-risk HBV carrier)」。

對於肝癌危險因子的研究，除了上述這些在血清中，可定量的病毒因子之外，目前已知有下列病毒基因型的不同或是病毒基因體上的突變，可能也和日後肝癌的產生，有密切的關係。

B 型肝炎病毒基因型的定義，是以病毒全長基因體核苷酸序列的差別大於 8%，作為不同基因型的分野。目前已確認出至少 8 種 (A-H) 不同的基因型<sup>9-11</sup>，而不同的基因型，分佈的地區也不同。如歐美地區，是基因型 A 和 D 的盛行區，而基因型 B 和 C 則盛行於亞洲地區。B 型肝炎病毒基因型的不同，對於慢性 B 型肝炎患者的自然病史，有其重要的影響。以盛行基因型 B 和 C 的亞洲而言，B 型肝炎基因型已知和 e 抗原的血清轉換(HBeAg seroconversion)，肝炎活性，以及疾病的進展有關<sup>12-14</sup>。一般而言，基因型 B 的慢性 B 型肝炎患者，會較容易且較早產生 e 抗原的血清轉換，在台大醫院一項 146 位

e 抗原陽性患者的研究中<sup>15</sup>，病毒基因型 B 和病毒基因型 C 的感染者，其血清轉換的年紀，分別為 29 +/- 10 及 37 +/- 12 (P<0.001)。而對於 e 抗原血清轉換後的患者，在長庚醫院一項長期追蹤的研究中指出，病毒基因型 C 感染者相較於病毒基因型 B 感染者，也有較高的機會進入再活化期(odds ratio: 3.18)<sup>16</sup>。因此病毒基因型 C，的確會延緩 e 抗原血清轉換的時機，並增加 e 抗原血清轉換後，進入再活化期的機會。對於肝硬化及肝癌的發生，病毒基因型 C 同樣比病毒基因型 B 危險性來的高<sup>17-21</sup>，而在 REVEAL-HBV 研究，則再一次指出，病毒基因型 C 感染者長期追蹤後，產生肝癌的相對危險性，比病毒基因型 B 感染者來的高<sup>22</sup> (hazard ratio:1.71)。

由於 B 型肝炎病毒之反轉錄酶在複製時所產生的高錯誤率，B 型肝炎病毒在複製過程中，會產生某些突變，而其中包括 precore stop codon (G1896A) 突變，使病毒無法製造 e 抗原；另外 basal core promoter (A1762T/ G1764A) 兩個核苷酸的點突變，則會使 e 抗原的製造降低約 70%。在 e 抗原的血清轉換產生的過程，無論是感染病毒基因型 B 或是 C，precore stop codon 突變株和 basal core promoter 突變株的比例，都會隨之增加<sup>23,24</sup>，然而這些突變株的增加，和 e 抗原血清轉換的因果關係，至今仍無定論。至於在 e 抗原血清轉換後，是否有 precore stop codon 突變或是 basal core promoter 突變，會更容易造成

病毒再活化，目前並不清楚。但對於 basal core promoter 的突變，目前的研究認為和肝癌的發生有關<sup>20,21,25,26</sup>。而在 REVEAL-HBV 研究指出，precore stop codon 突變株，所產生肝癌的危險性，比起野生株（wild type）來的低(hazard ratio: 0.34)； basal core promoter 突變株，所產生肝癌的危險性，則比起野生株來的高( hazard ratio:1.76)<sup>22</sup>。可見這兩種的突變株，對於 B 型肝炎的自然病史，均扮演重要的角色。

綜合過去的研究，我們知道，除了男性，年紀大，以及肝指數(ALT)增加等已知的傳統宿主危險因子，目前包括血清病毒量增加，表面抗原濃度增加，病毒基因型 C 型，以及包括 precore stop codon 突變株和 basal core promoter 突變株的增加，對於 B 型肝炎患者的預後，都有一些決定性的影響，然而這些研究，要直接應用到臨床上，仍有些距離。例如，許多大規模的長期追蹤研究指出，在納入研究時的病毒因子，對於日後不良預後有所影響。然而，吾人所希望能進一步知道，在這長期的追蹤過程，這些會變動的病毒因子，是否都是一成不變，或者說這些病毒因子的變動，也會增加或減少慢性肝炎，肝硬化或肝癌的發生。此外，大部分的研究，無論病人 e 抗原狀態及肝硬化的有無，都放在一起研究，但從 B 型肝炎的自然病史中得知，在每一個時期，病人的表現都不盡相同，所以這些大規模的結果，要將它完全應用在不同時期的病人，未免有失偏頗。因此，吾人的研究，將

著重在 e 抗原陰性的患者的預後，最後我們希望能夠整合所有已知的病毒因子，來提供慢性 B 型肝炎患者的預後，作最精準的預測，並將相關的預測的指標，運用到臨床上的病人身上，讓高風險的患者，及早接受治療或是更密集的門診追蹤，讓低風險的患者，能有接受半年或是一年回診的頻率，如此一來，更能將有限的健保經費，花在最需要的病人身上，對我們的醫療衛生體系，能有實質的幫助。

## 第二部分

根據2012年亞太肝病醫學會的治療準則，對於e抗原陽性的慢性B型肝炎患者，建議治療至e抗原血清轉換後12個月且B型肝炎病毒量未檢出時可以停藥。對於e抗原陰性的慢性B型肝炎患者，建議治療至B型肝炎病毒量未檢出連續三次，每次間隔6個月時，則可以停藥。<sup>27</sup>而歐洲肝病醫學會對於e抗原陽性患者的治療期間有相同的建議，對於e抗原陰性的患者，則是建議要治療到表面抗原血清轉換後，產生了保護性的表面抗體時才建議停藥。<sup>28</sup>由於醫療資源有限，我們健保給付採取定時給付的方式，對於非肝硬化患者目前一律給予36個月的給付。當給付結束後，若尚未達到亞太肝病醫學會或是歐洲肝病醫學會治療準則建議治療終點的患者，臨床醫師可以建議患者改為自費繼續治療，達到建議的治療目標才停藥。只可惜許多B型肝炎患者

經濟能力不佳，無法支付每個月三至六千元的藥物費用，而中斷治療，因此可能導致病毒復發，產生抗藥性，增加治療複雜度。

對於口服抗病毒藥物停藥後的研究，目前仍然不多。最近一個觀察88位e抗原陽性患者接受口服抗病毒藥物（包括干安能、干適能、貝樂克、惠立妥及合併治療）達到e抗原血清轉換的患者，發現即使在e抗原血清轉換後再接受平均1年的鞏固療法，在後來的追蹤時間，仍有90%的患者經歷病毒復發的情形，其中38%的患者肝功能轉為異常。因此，E抗原血清轉換似乎不是個非常持久的治療終點，停藥後仍然要仔細監測病毒或是肝炎復發的情形。<sup>29</sup>在另一個研究中，84位接受干安能、干適能及貝樂克後達到治療目標而停藥後的患者，其中37位患者（44%）平均於停藥後4.3個月產生病毒復發，而停藥後一年中產生病毒復發的比率，在e抗原陽性患者佔42%，在e抗原陰性的患者佔47%。<sup>30</sup>在多變項的分析中曾有干安能抗藥性、病毒抑制較慢、及停藥時較高的HBsAg值，可以預測停藥後復發的情形。在11位停藥時HBsAg<100 IU/mL的患者中，僅有1位產生停藥後復發的情形。<sup>30</sup>從前面的研究顯示，僅僅依照亞太肝病醫學會的治療準則即停藥，似乎仍有一定比例的患者會產生停藥後復發。

本子計畫主要在探討慢性B型肝炎患者接受各種抗病毒藥物時影響停藥後復發的因子（包括治療前及停藥時）。從防疫的角度來看，當

吾人可用更有效的策略控制及治療慢性B型肝炎帶原者時，則其相關的水平及垂直傳染皆可能因而減低，因此新感染的患者預期會逐年減少。

### 第三部分

全世界約有 1 億 7 千萬人感染 C 型肝炎病毒。根據 2007 年最新的統計，在台灣 20 歲以上的成人 C 型肝炎帶原率為 4.4%，亦即約有四十萬人為 C 型肝炎的帶原者，其中隨年齡增長而 HCV 之盛行率也越高。感染 C 型肝炎病毒之後約有 80% 的患者會成為慢性帶原者，其中 20% 會進展為肝硬化。因此，除了慢性 B 型肝炎之外，慢性 C 型肝炎對於國人的健康、生活及社會經濟亦有很大的影響。

從最近一個台灣以社區為主的世代研究 (REVEAL-HCV)，中，在 1991 至 2006 年間收集了 925 位 30-65 歲的成年人並長期追蹤。檢驗他們進入研究時的肝功能，病毒量及病毒基因型，並連結他們罹患肝癌臨床資料。此研究發現，總共追蹤了 8476 人年後，總共有 55 名患者產生肝癌，因此肝癌的發生率約為 650/100,000 人年。肝癌的累積發生率隨著 C 型肝炎的病毒量上升而增加，從 1.1%(病毒量陰性)到 6.4%(低病毒量)及 14.7%(高病毒量) ( $P < .001$ )。相同的，肝癌的累積發生率隨著肝功能上升而增加，從 1.7%(ALT < 15 U/L)到 4.2% (15-

45 U/L)到 13.8% (曾>45 U/L)。病毒基因型第一型的患者其肝癌的累積發生率(12.6%)也較非第一型者顯著上升 (4.5%,  $P<.001$ )。這個研究指出病毒量、肝功能及病毒基因型是影響肝癌產生很重要的因子。

<sup>31</sup> 由於這是個社區為主的世代研究，受試者多為健康的民眾。然而關於慢性 C 型肝炎自然病史的追蹤觀察，在醫院進行以病人為主的世代研究，目前仍闕如。我們相信醫院患者的肝功能異常比例較高，且有較多的共病情形，應該會有較高肝癌發生的情形。

因此本子計畫希望能建立一個以醫院患者為主的慢性 C 型肝炎長期追蹤世代，並探討病毒及宿主因子對於疾病進展的影響。

#### 第四部分

由於急性 B 型、C 型肝炎主要經由血清接觸傳染，傳統上包括刺青、紋眉、使用不潔針頭注射、危險性行為、輸血等途徑。隨著醫療進步及民眾知識水準越來越高，是否目前的急性病毒性肝炎的感染仍循以上途徑目前並不清楚。我們計畫回溯台大醫院過去 10 年來診斷急性 B 型及 C 型肝炎患者之病歷，並聯合多家區域醫院，前瞻性的收集 2015 年急性肝炎的相關流行病學及感染途徑的資料，以便統計及建立病毒性肝炎感染之危險因子，藉以提供肝炎傳播預防政策擬定之參採依據。

材料與方法：

從過去的研究指出，precore stop codon 的野生株以及 basal core promoter 的突變，都和肝癌的發生有關，但由於過去的資料，皆以定性為主，我們希望在這一年的計畫中，對於已經蒐集完成的世代研究，利用 nested case-control study，將其病毒突變株予以定量，並探討這些病毒突變株數量的高低，是否和日後的預後有關。

### 1. 肝硬化和肝癌的診斷標準

肝硬化的診斷標準，是藉由超音波，肝纖維震波檢定儀器(Fibroscan)或是病理切片診斷。而肝癌的診斷，將依據 2005 美國肝病學會的診斷標準。<sup>32</sup>

### 2. 血清學的檢驗

血清中 HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV 等檢驗，都是使用亞培的試劑 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA)。血清中的 anti-HBc 的檢驗，是利用廈門大學開發出來的檢驗試劑。

### 3. 血清中 B 型肝炎病毒量之定量以及基因型的檢測

利用 real-time PCR 為基礎的方法，定量血清中之病毒量及基因型。簡言之，藉由試劑先抽出血清中的 DNA(QIAamp DNA Blood Mini Kit; Qiagen Inc., Valencia, CA)，接著用 real-time PCR 的方式來作定量，



接著再利用 melting curve 的分析，來決定病毒之基因型。病毒定量的範圍，從 100 到  $10^{11}$  copies/ml。<sup>33</sup>

#### 4. 血清中 B 型肝炎表面抗原濃度的定量

血清中 B 型肝炎表面抗原濃度的定量，會使用亞培的 Architect HBsAg QT (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)，並依據相關使用說明，完成表面抗原的定量。<sup>8</sup>

#### 5. 決定 precore stop codon (1896), basal core promoter (1762/1764) 之序列

Precore stop codon 和 basal core promoter 的序列，會利用 pyrosequencing 來決定相關突變株的序列。

6. 關於停藥後的追蹤，使用存活分析，追蹤的截止日為 1. 患者有臨床復發，2. 患者最後回診日，或 3. 2015 年 9 月 31 日，並以上述日期最早者為最後追蹤日。臨床復發的定義為 ALT 值上升大於兩倍的正常值的上限同時合併血清中病毒量大於 2000 IU/mL。

#### 7. 亞太肝病醫學會的停藥標準：

(1) E 抗原陽性的患者：e 抗原消失後再接受一年抗病毒藥物的鞏固治療

(2) E 抗原陰性的患者：治療後 HBV DNA 連續三次(中間間隔 6 個月)檢測不到 (HBV DNA < 60 IU/mL)。

## 8. 血清中 C 型肝炎病毒定量及基因型的檢測

我們將利用之前已經建立的方法，以 QIAamp RNA Blood Mini Kit 萃取血清中的 C 型肝炎病毒，並利用 LightCycler (Roche Diagnostics Applied Science, Penzberg, Germany) 進行 realtime PCR 已定量 C 型肝炎病毒，並進行病毒分型。

## 9. 檢驗 IL28B 基因多形性

我們將利用之前已經建立的方法，依照 ABI TaqMan allelic discrimination kit 進行基因多形性的檢測。

## 10. 急性 B、C 型肝炎的通報定義

於本研究第四子計畫中，我們收納台大醫院自 2004 年開始，通報疾病管制局急性 B 型肝炎及急性 C 型肝炎的個案，另外也聯合台北慈濟醫院、國泰醫院、市立聯合醫院仁愛院區 2014-2015 年通報疾病管制局急性 B 型肝炎及急性 C 型肝炎的個案納入研究。急性 B 型肝炎、C 型肝炎的通報定義在 2014 年 3 月 6 日有做修改，詳列如下：

### (1) 急性 B 型肝炎 (2014/3/6 之前)

符合下列臨床病例定義且經實驗室診斷：

A. 臨床病例: (任一即可)

(a) 出現急性發作症狀: 包括發燒、全身倦怠、噁心、嘔吐、腹部不

舒服等。

(b)黃疸或 ALT 上升。

B.實驗室：血清 B 型肝炎 IgM 核心抗體 (Anti-HBc IgM)。

(2) 急性 B 型肝炎 (2014/3/6 之後)

同時符合三項條件 (A、B、C)，

A. 「急性肝炎症狀或肝功能異常 (ALT  $\geq$  100 IU/l)」

B. 「血清學 HBsAg 抗原檢測陽性」

C. 「排除慢性肝炎急性發作或其他原因引起之肝功能異常發炎」

或

D. 檢驗結果具有「血清學 B 型肝炎 IgM 核心抗體(IgM anti-HBc) 檢測陽性」

(3) 急性 C 型肝炎(2014/3/6 之前)

符合下列臨床病例定義且經實驗室診斷：

A.臨床病例:(符合其一即可)

(a)出現急性發作症狀:包括發燒、全身倦怠、噁心、嘔吐、腹部不

舒服、黃疸等，且 Anti-HCV 陽性，ALT  $\geq$  100，亦排除急性 A、

B 型肝炎發作。

(b)曾檢驗血清 C 型肝炎病毒抗體 (Anti-HCV) 陰性，後轉變成 C

型肝炎病毒抗體陽性，且 ALT  $\geq$  100 (建議以一年內之 Anti-HCV

陰性轉陽性為宜)。

2.實驗室：血清 C 型肝炎抗體(Anti-HCV)陽性。

(4) 急性 C 型肝炎(2014/3/6 之後)

同時具有出現三項條件 (A、B、C)

A. 「急性肝炎症狀或肝功能異常 (ALT $\geq$ 100 IU/l)」

B. 「血清學 C 型肝炎病毒抗體 (anti-HCV) 檢測陽性」

C. 「排除慢性肝炎急性發作或其他原因引起之肝功能異常發炎」，

或

D. 檢驗結果具有「曾檢驗血清 C 型肝炎病毒抗體 (anti-HCV) 陰

性，後於一年內轉變成 C 型肝炎病毒抗體陽性」

或

E. 「血清 C 型肝炎病毒核酸檢測陽性，且 C 型肝炎病毒抗體陰

性」

因此，在 2014/3/6 之前通報的個案，可能包括慢性 B 型肝炎急性發作，或是慢性 C 型肝炎急性發作的個案。我們於此研究中，重新審視病歷，將病歷記載中有明顯提到有慢性 B 型肝炎或慢性 C 型肝炎病史的患者當作慢性肝炎急性發作個案，分開來分析。

11. 分析方法：

對於連續變項，會用平均值及標準差來表示。對於分類變項

(categorical variable)會用百分比來表示。資料的分析，將會依其性質，使用 chi-square test, Fisher's exact test, Student t test, 及 one-way ANOVA 來計算。有關存活以及產生肝硬化和肝癌的分析，將會利用 Cox-regression model，並使用 logrank 試驗比較不同存活曲線。所有的比較，以 P 值小於 0.05 作為有意義的差別。統計軟體將使用 STATA software (version 8.2; Stata Corp, College Station, TX)分析。

結果：

#### 第一部份

第一年計畫：利用表面抗原濃度，來預測低病毒量患者慢性肝炎的發生

在 ERADICATE-B 世代研究中的 1068 位慢性 B 型肝炎且病毒量 <2000 IU/mL 的患者，其中 600 位患者(56.2%) 為男性; 910 位患者之(85.2%) ALT 數值 <40 U/L; 523 位患者呈現(19.5%) e 抗原陽性; 754 位患者的 (28.1%) B 型肝炎病毒量  $\geq 200,000$  IU/mL; 585 位患者的(54.8%) 表面抗原濃度 <1000 IU/mL。平均追蹤  $13.0 \pm 5.7$  年後 (中位數: 13.3 年; 範圍: 0.4-26.4 年)，有 280 位患者發生 e 抗原陰性之慢性肝炎(ALT>80 U/L)，發生率為約每年 2.0%，有 98 位患者發生慢性肝炎急性發作(ALT>200 U/L)，發生率為每年 0.6%。

從圖 1A 中可見，表面抗原濃度  $\geq 1000$  IU/mL 的患者，相對於小於 1000 IU/mL 的患者，發生慢性肝炎的風險較高，其多變項調整後的風險比為 1.5 (95%信賴區間為 1.2-1.9)，我們同時也發現表面抗原濃度和慢性肝炎急性發作有關 (如圖 1B)，對於表面抗原濃度  $\geq 1000$  IU/mL 的患者，其產生慢性肝炎急性發作的風險為小於 1000 IU/mL 的 2.3 倍(95%信賴區間為 1.5-3.5)。

第二年計畫：利用表面抗原濃度，來預測中病毒量患者肝癌的發生

在 ERADICATE-B 世代研究中的 521 位慢性 B 型肝炎患者且病毒量介於 2000-20,000 IU/mL 的基本資料，這群病人平均追蹤年限約為 13-16 年，而無論在哪一個次族群，病人都是以男性及感染病毒基因型 B 型為主。若分析表面抗原濃度和肝癌的累積發生率，吾人發現表面抗原濃度越高，肝癌的發生率則有增加的趨勢( $P=.075$ ) (圖 1C)，在調整完性別，年齡，及 ALT 數值之後，相較於表面抗原 $<100$  IU/mL 的患者，表面抗原介於 100-1000 的患者，其風險比為 6.2 (95%信賴區間：0.8-48.9,  $P=.082$ )；而表面抗原 $\geq 1000$  IU/mL 的患者，其風險比為 13.1(95%信賴區間：1.7-100.9,  $P=.013$ )(圖 1D)； $P$  for trend 則為 0.002。

第三年計畫：探討定量病毒突變株和肝癌發生的相關性。

在 ERADICATE-B 的世代研究中，我們利用 nested case control 以及 propensity score matching 的挑選出 135 組肝癌及非肝癌的患者，圖 2 中顯示在不同族群中，PC 及 BCP 突變株的比例高低。以 PC 突變株而言。我們發現在 e 抗原陽性的患者，HCC 和 non-HCC 的族群，差別不大，而在 e 抗原陰性的患者，我們發現，HCC 的患者，precore stop codon 突變株的比例，略低於 non-HCC 的患者(62.8 % vs 75.9%,  $P=0.074$ )，但在合併 e 抗原陽性及陰性的患者來看，兩者沒有明顯差別。但若以 BCP 突變株而言。我們發現在 e 抗原陽性的患者，HCC 的患者，BCP 突變株的比例，略高於 non-HCC 的患者(59.0 % vs 42.2%,

P=0.087)，但在 e 抗原陰性的患者來看，兩者的差異，達到統計學上的差異(54.4% vs 34.3%, P=0.019)，在合併 e 抗原陽性及陰性的患者來看，兩者確實達到顯著的差別(P=0.003)。

## 第二部分

本部分為延續型計畫，利用前兩年建立及追蹤的研究族群，繼續追蹤其復發狀況到 2015 年底為止，進行最後的統計分析。我們總共納入 330 位接受 entecavir 治療後停藥的患者進入追蹤，經排除未臨床復發者追蹤少於 1 年的患者，共 173 位 e 抗原陽性及 140 位 e 抗原陰性的患者進入分析。我們發現，e 抗原陽性患者停藥後有顯著較高的復發機會 (logrank test P=0.03)。[Figure 3]

在用藥前 e 抗原陽性的 173 位患者中，我們依照是否符合亞太肝病醫學會的停藥標準，分別比較。病人的基本資料詳列於 Table 3，符合亞太肝病醫學會的停藥標準的患者較為年輕，用藥前有較高的 ALT 值，治療中 HBeAg 消失的比例較高，且較短的時間內達到 HBeAg 消失，且有較長的鞏固治療期間。符合亞太肝病醫學會的停藥標準的患者其停藥後臨床復發的累積發生率見 Table 10。停藥後 6、9、12、15、18、24 個月停藥後臨床復發的累積發生率分別為 2.7%、14.9%、24.3%、28.6%、31.7%、35.1%。



我們進一步進行存活分析，利用 cox proportional hazard model，探討年齡、性別、治療前 ALT、治療前病毒量、是否於治療中達到 e 抗原消失及停藥時 ALT 等因子，以預測臨床的復發。吾人發現治療中達到 e 抗原消失 (HR: 0.31, 95% CI: 0.20 – 0.50, P<0.001)是最重要可以獨立預測停藥後臨床復發的因子。有達到 e 抗原消失可以降低 69%停藥後復發的風險。[Table 4] 我們想要進一步探討 e 抗原消失後的鞏固治療時間長短是否影響停藥後的臨床復發，因此我們在治療中達到 e 抗原消失的患者中進行多變項的分析，探討年齡、性別、治療前 ALT、治療前病毒量、停藥時 ALT、治療開始至 e 抗原消失，及鞏固治療的期間等因子，以預測臨床的復發。發現年齡越長 (HR: 1.04, 95%CI: 1.001-1.07) 及停藥時 ALT $\geq$ 30 U/L (HR: 3.73, 95%CI: 1.42-9.83)可以預測停藥後的臨床復發。但鞏固時間的長短無法預測。[Table 5] 若我們僅分析符合亞太肝病醫學會的停藥標準始停藥的 74 位患者，探討年齡、性別、治療前 ALT、治療前病毒量、停藥時 ALT、治療開始至 e 抗原消失，及鞏固治療的期間等因子，以預測臨床的復發。發現停藥時 ALT $\geq$ 30 U/L (HR: 4.42, 95%CI: 1.60-12.21)可以預測停藥後的臨床復發。但鞏固時間的長短無法預測。[Table 6]

對於 e 抗原陰性的 140 位患者，我們依照是否符合亞太肝病醫學會的停藥標準，分別比較。病人的基本資料詳列於 Table 7。兩組的

年齡、性別、治療前 ALT 及病毒量都差不多。符合亞太肝病醫學會的停藥標準的患者其停藥後臨床復發的累積發生率見 Table 10。停藥後 6、9、12、15、18、24 個月停藥後臨床復發的累積發生率分別為 8.1%、22.5%、26.1%、32.1%、39.0%、45.9%。我們進一步進行存活分析，利用 cox proportional hazard model，探討年齡、性別、治療前 ALT、治療前病毒量、鞏固治療的期間、停藥時 ALT 及是否符合亞太肝病醫學會的停藥標準等因子，以預測臨床的復發。結果發現治療前病毒量越高 (HR: 1.166, 95%CI: 1.003-1.356, P=0.045)，及停藥時的 ALT  $\geq$  20 U/L 可以預測停藥後的復發 (HR: 2.034, 95% CI: 1.186 - 3.490, P=0.010)。[Table 8] 亞太肝病醫學會的停藥標準並不能預測後續的復發。若我們將有符合亞太肝病醫學會停藥標準的 111 位患者進行次族群分析，若考慮停藥後追蹤的時間因素，進行年齡、性別、治療前 ALT、HBVDNA、停藥時 ALT 及鞏固治療的時間的多變項分析 (Cox regression model)，則我們發現治療前病毒量越高 (HR: 1.179, 95%CI: 1.001-1.389, P=0.049)，及停藥時的 ALT  $\geq$  20 U/L 可以預測停藥後的復發 (HR: 1.986, 95% CI: 1.097 - 3.596, P=0.024)。[Table 9]

### 第三部分

我們已經在前兩年的計畫中，建立醫院為主的慢性 C 型肝炎患者

世代，收集 1155 名未接受過抗病毒藥物治療的慢性 C 型肝炎患者，患者平均年齡為 53 歲，男性占 41%，其中 7% 患者有肝硬化。在有檢測 HCV 病毒量的患者中，平均的病毒量為  $4.7 \log_{10}$  IU/mL，有 21% 患者的 HCV RNA 偵測不到。而 C 型肝炎病毒的基因型 1 約佔 46%，其餘基因型佔 21%，另有 21% 的患者因病毒過低檢測不出病毒基因型。這些患者平均追蹤了 12.5 年。[Table 11]

若依照開始追蹤時的 ALT 值分為 (<40, 40-80, >80 U/L) 幾組來比較，則可以發現越高的 ALT 值，可以預測將來產生肝硬化、肝癌或是死亡的風險。[Figure 4A-C]。依照病毒量，我們分成未檢出 (undetectable)、並依照中位數取低病毒量 (HCV RNA < 60,200 IU/mL, low viral load) 及高病毒量 (HCV RNA > 60,200 IU/mL, high viral load) 幾組。發現病毒量未檢出的那組，有最低產生肝硬化或肝癌的風險。另一方面，產生肝硬化、肝癌或死亡風險最高的一組，是低病毒量的那組。[Figure 5A-C] 我們利用 APRI 值 (AST to Platelet Ratio Index = [AST/AST ULN]/platelet count) 來估計患者肝纖維化的程度，並依照其中位數分成高、低兩組，發現越高 APRI 的患者，有較高產生肝硬化、肝癌及死亡的風險。(logrank  $P < 0.001$ ) [Figure 6A-C]

我們接著進行多變項分析，依據追蹤開始的年齡、性別、ALT、T-bil、GGT、AFP、HCV RNA、HCV genotype 及 APRI 做為幾個指

標使用 cox proportional hazard model，觀察後續產生肝硬化(會扣除原先已肝硬化的患者)、肝癌及死亡的情形。我們排除掉肝硬化的患者，分析導致後續肝硬化的因子。結果發現年齡(HR: 1.05, 95%信賴區間: 1.032-1.064)、HCV RNA 低病毒量(HR: 2.26, 95%信賴區間: 1.368-3.723)、HCV RNA 高病毒量(HR: 3.05, 95%信賴區間: 1.779-5.211)、AFP>20 (HR:3.04, 95%信賴區間: 2.154-4.288)及 APRI (HR: 3.66, 95%信賴區間: 2.356-5.697)可以預測肝硬化的產生。[Table 12] 我們發現 Table 13 中，男性 (HR: 1.44, 95%信賴區間: 1.017-2.041)、年齡(HR: 1.07, 95%信賴區間: 1.049-1.087)、HCV RNA 低病毒量(HR: 1.85, 95%信賴區間: 1.045-3.271)、HCV RNA 高病毒量(HR: 2.25, 95%信賴區間: 1.202-4.222)、AFP>20 (HR:2.13, 95%信賴區間: 1.436-3.148)及 APRI (HR: 3.04, 95%信賴區間: 1.823-5.067)可以預測肝癌的產生。

最後，我們探討導致慢性 C 型肝炎患者死亡的原因。發現年齡 (HR: 1.11, 95%信賴區間: 1.069-1.144)、GGT(HR: 1.01, 95%信賴區間: 1.002-1.007)、及 APRI (HR: 2.89, 95%信賴區間: 1.214-6.865)可以後續的死亡。[Table 14]

接者我們檢測及探討其宿主因子對於肝硬化及肝癌的進展。其中共有 465 位患者有 genomic DNA 檢體可供檢測出 IL28B(rs8099917) 基因多變性。檢測的結果有 396 位(85%)為 TT 基因型，69 位(15%)為

GT 基因型，但無 GG 基因型的患者。其中 T allele 頻率為 92.6%，G allele 頻率為 7.4%，此分布符合哈溫平衡。[Table 15]

兩組基因型的患者有相同的年齡、性別、肝硬化及病毒基因型第一型的比例。另外，兩組的 ALT、血小板、膽紅素、白蛋白及血清 HCV 病毒量也沒有顯著差異。然而，基因型 GT 的患者有顯著較高糖尿病的比率 (43% vs. 28%,  $P=0.017$ ) 且胎兒蛋白異常的比率 (AFP>20ng/mL, 26% vs. 10%,  $P=0.0002$ ) 也顯著較高。進一步分析兩組患者後續得到肝癌及死亡的情形，由於肝硬化是導致肝癌或死亡很重要的原因，因此依照納入追蹤時有無肝硬化的情形，利用存活曲線分層分析。在肝硬化組中，基因型 TT 與基因型 GT 產生肝癌(logrank  $P=0.262$ ) [Figure 7] 及死亡(logrank  $P=0.199$ ) [Figure 8] 的情形也沒有顯著的差異。在無肝硬化組中，基因型 TT 與基因型 GT 產生肝癌(logrank  $P=0.883$ ) [Figure 9] 及死亡(logrank  $P=0.906$ ) [Figure 10] 的情形一樣。

若依照肝硬化有無分別探討導致肝癌的因子進行多變項分析，在肝硬化的患者中，年齡(HR: 1.07, 95% CI: 1.01-1.12)及追蹤時的 AFP 大於 20ng/mL(HR: 4.06, 95%CI: 1.53-10.74)為可以預測後續肝癌的獨立因子，而 IL28B 基因型則不顯著。[Table 16]在無肝硬化的患者中，年齡(HR: 1.07, 95% CI: 1.04-1.10)、追蹤時的 AFP 大於 20ng/mL(HR:

2.73, 95%CI: 1.41-5.27)及血小板數較低(HR:0.99, 95%CI: 0.99-0.9996)為可以預測後續肝癌的獨立因子，而 IL28B 基因型則不顯著。[Table 17]

#### 第四部分 統計及建立病毒性肝炎感染之危險因子。

我們目前已經收集了 280 位通報急性 B 型肝炎的患者進入研究，其中，134 位(47%)為急性 B 型肝炎，139 位為慢性 B 型肝炎急性發作的患者。另外有 7 位為母嬰感染的患者，其中 2 位出生後未施打 B 型肝炎疫苗，4 位出生後未接受 B 型肝炎免疫球蛋白注射。若排除這 7 位母嬰感染的患者，比較急性 B 型肝炎與慢性 B 型肝炎急性發作患者的情形 [Table 18]，急性 B 型肝炎的患者年齡中位數顯著較輕 (38 vs. 46, P=0.002)，男性比例顯著較低 (60% vs. 73%, P=0.023)，診斷時的 ALT (1339 vs. 300 U/L, P<0.0001)及 IgM-antiHBc 抗體量(25.0 vs. 1.8 S/CO, P<0.0001)中位數顯著較高。而診斷時的 HBsAg 表面抗原陽性率顯著較低 (77% vs. 99%, P<0.0001)，且 B 型肝炎病毒量中位數亦顯著較低 (3.94 vs. 5.67 log IU/mL, P<0.0001)。若追蹤後續是否成為慢性 B 型肝炎的帶原者，我們發現急性 B 型肝炎的患者中 89 位有檢測通報後 6 個月的 B 型肝炎表面抗原，僅有 1%後續成為慢性帶原者。而 67 位慢性 B 型肝炎急性發作患者中，後續仍有 52 位(78%)患者持續為慢性 B 型肝炎的帶原者，有趣的是 22%患者經過肝炎急

性發作後清除了病毒的表面抗原。若以 IgM-antiHBc 抗體量來診斷急性 B 型肝炎，我們發現其 AUROC 的面積為 0.856，若以 IgM-antiHBc 15.0 S/CO 做為切點，則診斷急性 B 型肝炎的敏感度為 71%，特異度為 95%，可做為判別急、慢性 B 型肝炎的標準。

分析感染急性 B 型肝炎的原因，約有 78% 的患者不清楚傳染途徑，於其餘知道可能傳染途徑的 29 位患者中，最高比率是異性間性行為傳染 (n=18, 62%)，接著是牙科處置 (洗牙、植牙)、醫美處置 (除痘) 及穿耳洞等醫療處置傳染 (puncture/piercing injury, n=7, 24%)，以及醫護人員針扎傳染 (Occupation exposure, n=2, 7%) 或是男性 HIV 陽性患者 (n=2, 7%)。若從 2003 年到 2015 年的傳染途徑的變化，我們發現近幾年來因為醫療處置及醫護人員針扎傳染個案越來越少，而性行為感染成為近年來最主要的傳染途徑。[Table 19] 我們依照年齡，分成幼年 (<15 歲)、青年 (15-40 歲) 及壯年人 (40 歲以上) 探討感染的原因。[Table 20] 則發現 7 位幼年急性 B 型肝炎患者 (年齡 0-1 歲) 全部是母嬰傳染 (100%)。青年感染急性 B 型肝炎的原因 (n=76)，大部分不清楚傳染原 (n=55, 72%)。在 21 位知道可能傳染原因的患者中，最多為異性間性行為感染 (n=13, 62%)，接著是牙科處置、醫美處置及穿耳洞等醫療處置傳染 (n=4, 19%)，再來是醫護人員針扎傳染 (n=2, 10%) 或是男性 HIV 陽性患者 (n=2, 10%)。

在壯年感染者中，大部分不清楚傳染原（n=50，86%），而在 8 位知道可能傳染原因的患者中，最多為異性間性行為感染（n=5，63%），接著是牙科處置等醫療處置傳染（n=3，38%）。若依照性別來分析急性 B 型肝炎的原因，男性患者佔 60%。其中共有 21 位男性及 8 位女性患者有可能感染的原因。比較男性、女性感染的因子並沒有統計學上顯著的差異。（P=0.383） [Table 21]

另外，我們收集了 109 位通報急性 C 型肝炎的患者進入研究，其中，75 位(69%)經病歷重閱判斷為急性 C 型肝炎，另外 34 位為可能是慢性 C 型肝炎急性發作的患者。比較兩組患者的情形，急性 C 型肝炎的患者年齡中位數顯著較輕(47 vs. 60, P=0.0002)，診斷時的 ALT 值中位數顯著較高（308 vs. 47 U/mL, P=0.0006）、anti-HCV 抗體量中位數急性 C 肝的患者顯著較低（10.3 vs. 12.4, P=0.015）。 [Table 22]

分析 75 位感染急性 C 型肝炎的原因， [Table 23] 約有 44% 的患者不清楚傳染途徑，而在 43 位知道可能傳染途徑的患者中，最高比率是男性 HIV 陽性患者（n=14，33%），接著是洗腎傳染（n=9，21%），再來是針灸、牙科處置、穿孔等醫療處置（n=8，19%），接著是異性間性行為傳染（n=5，12%），醫護人員針扎傳染（n=4，9%）、手術（n=2，5%）及輸血（n=1，2%）。值得注意的是，2012-2014 年的急性 C 型肝炎通報的 27 位患者中，共有 13 位 HIV 陽性患者合併感染



到急性 C 型肝炎。若從 2004 年到 2015 年的傳染途徑的變化，我們發現逐年急性 C 型肝炎患者人數並未減少，而近年來男性 HIV 陽性患者感染急性 C 型肝炎最多，其次為洗腎傳染。在 2012 年有一位患者為母嬰傳染，導致新生兒得到急性 C 型肝炎（歸因為輸血傳染）。在 2015 年有一位急性 C 型肝炎的患者是因為接受到 C 型肝炎患者所捐出來的心臟移植後才感染的（歸因為手術傳染），目前正接受 sofosbuvir/ledipasvir 治療中。我們依照年齡，分成幼年 (<15 歲)、青年 (15-40 歲) 及壯年人 (40 歲以上) 探討感染的原因。[Table 24] 發現 2 位幼年急性 C 型肝炎患者 (年齡 0-5 歲) 中一位是母嬰傳染。青年感染急性 B 型肝炎的原因 (n=31)，僅少部分不清楚傳染原 (n=5，16%)。在 26 位知道可能傳染原因的患者中，最多為男性 HIV 陽性患者 (n=13，50%)，接著是異性間性行為傳染 (n=5，19%)，醫護人員針扎傳染 (n=4，15%)，再來是醫療處置傳染 (n=3，12%)，洗腎傳染 (n=1，4%)。在壯年感染者中，大部分不清楚傳染原 (n=26，62%)，而在 16 位知道可能傳染原因的患者中，最多是因為洗腎 (n=8，50%)，接著是醫療處置傳染 (n=5，31%)、手術 (n=2，13%) 及男性 HIV 陽性患者 (n=1，6%)。若依照性別來分析急性 C 型肝炎的原因，男性患者佔 61%。其中共有 30 位男性及 13 位女性患者有可能感染的原因。比較男性、女性感染的因子，男性患者顯著較多性行為

及醫療處置傳染，而女性患者顯著較多洗腎傳染。(P<0.001) [Table 25]

討論：

從這三年的研究，我們很清楚的得知，表面抗原對於預測慢性 B 型肝炎患者疾病進展的重要性。在之前的研究中，發現在病毒量小於 2000 IU/mL 的 e 抗原陰性的患者，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL 是預測肝硬化及肝癌發生的唯一病毒因子。而在第一年的計畫中，我們更進一步發現，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL，仍然具有較高的風險，產生慢性肝炎及慢性肝炎急性發作。而對於病毒量介於 2000-20000 IU/mL 的患者，表面抗原濃度大於 1000 IU/mL，仍然具有較高的肝癌風險。而對於高病毒量的患者，我們可以用 BCP 突變株的比例，來進一步區分其肝癌風險。

對於表面抗原對於長期預測的角色，我們已經在這幾年的計畫中，探討的十分清楚，而進一步要作，就是如何轉換為有效的臨床應用指標，並作進一步的驗證。對於中，低病毒量的患者，表面抗原濃度 < 1000 IU/mL，的確可以考慮將其納入作為診斷不活動性帶原者的指標，並利用這項定義來評估最具經濟效益的方法，去追蹤病患。

對於不活動性帶原者之病毒的指標，目前已經有病毒量及表面抗原兩項檢測，可作為參考。但目前還缺乏一個肝臟纖維化的指標，雖然超音波可以有效的排除肝硬化的患者，但對於纖維化較嚴重可是未達肝硬化的程度，我們仍然缺乏相關的指標，可以預測長期預後。

此外，對於高病毒量的患者，定量病毒突變株則是一項新的應用，目前我們對於高病毒量，非肝硬化且肝指數正常的患者，並沒有積極治療的建議，但若是利用定量 BCP 突變株，能夠提供新的風險分級，則可以進一步提供臨床醫師更多的資訊，相信對於在哪些病患，應該提早用藥，會是很大的進展。

但在第三年的研究，我們僅利用了 nested case-control study 來探討這項議題，由於經費有限，所以這個方法可以說是最具經濟效益，但缺點是我們無法得知整個世代研究中，每個病患 PC 以及 BCP 突變株的比例，也無法去計算相關的 hazard ratio，所以我將陸續，把族群中高病毒量患者之 BCP 突變株的定量完成，來進行完整的分析。

## 第二部分

本研究發現抗病毒藥物停藥後復發的比率很高，尤其是 e 抗原陽性的患者有較 e 抗原陰性患者高的臨床復發機率。我們在多變項分析中，發現治療中達到 e 抗原消失 (HR: 0.31, 95% CI: 0.20 – 0.50,  $P < 0.001$ ) 是最重要可以獨立預測停藥後臨床復發的因子。有達到 e 抗原消失可以降低 69% 停藥後復發的風險。然而達到抗原消失後，較長的鞏固治療期間並不能進一步減少停藥後的復發。若符合亞太醫學會建議的停藥準則後才停藥，則停藥時的 ALT  $\geq 30$  U/L (HR: 4.42,

95%CI: 1.60-12.21)，顯著增加停藥後臨床復發的風險。因此我們的研  
究可以建議對於 e 抗原陽性的患者最好能治療到 e 抗原消失再停藥  
可以大幅降低停藥的風險，且停藥前時若 ALT 值  $\geq 30$  U/L 會預測  
其後續的臨床復發。

在 e 抗原陰性的患者，分析預測停藥後復發的因子，結果發現治  
療前病毒量越高 (HR: 1.166, 95%CI: 1.003-1.356, P=0.045)，及停藥  
時的 ALT  $\geq 20$  U/L 可以預測停藥後的復發 (HR: 2.034, 95% CI:  
1.186 - 3.490, P=0.010)。亞太肝病醫學會的停藥標準並不能預測後續  
的復發。而針對符合停藥標準而停藥的患者，我們同樣發現治療前病  
毒量越高 (HR: 1.179, 95%CI: 1.001-1.389, P=0.049)，及停藥時的 ALT  
 $\geq 20$  U/L 可以預測停藥後的復發 (HR: 1.986, 95% CI: 1.097 - 3.596,  
P=0.024)。

### 第三部分

在我們這個長期追蹤未接受抗病毒藥物治療的慢性 C 型肝炎世  
代中，我們發現開始追蹤時的年齡越長，C 型肝炎病毒量越高，甲型  
胎兒蛋白(AFP)越高及肝纖維化指標(APRI)越高可以預測後續的肝硬  
化及肝癌發生。開始追蹤時的年齡越長，GGT 值越高及肝纖維化指  
標(APRI)越高可以預測後續的死亡。這樣的發現與 REVEAL-HCV 研

究(以社區為主的追蹤族群) 相符合。然而，我們發現似乎 C 型肝炎病毒量與後續肝硬化、肝癌的發生，需要校正過肝纖維化指標後，才會隨肝病毒增加導致風險增加的劑量效應。我們並沒有發現 C 型肝炎病毒基因型對於肝硬化、肝癌或死亡的預測角色。我們到目前為止的研究，闡述高病毒量及高肝功能指數的風險，這與 REVEAL-HCV 及 REVEAL-HBV 研究的發現相符合，且我們是利用醫院病人為主的世代，可以進一步驗證。這樣的發現，可以鼓勵患者積極接受治療，以降低病毒量及肝功能，另一方面可提供健保署等相關醫療政策機關做為參考。

另外，我們發現在我們的患者中只有 IL-28B(rs8099917) TT (較好的基因型) 及 GT 基因型，而無 GG 較不好治療的基因型。IL-28B(rs8099917) TT 基因型與 IL-28B(rs12979860) CC 基因型有很高的相關連性。臨床上相較於歐美國家，台灣慢性 C 型肝炎患者治療成功率較高就是因為有比較好的 IL-28B 基因多形性分布。IL-28B 的基因多形性目前認為與病毒自然清除或是接受干擾素治療後的清除有關，然而，關於 IL-28B 基因多形性對於慢性 C 型肝炎患者導致肝癌的自然病史研究，目前並沒有很確定的研究結果。Fabris 等人利用 412 位歐洲肝硬化及後續產生肝癌的族群分析，發現 IL-28B(rs12979860) T 對偶基因於 C 型肝炎所導致的肝硬化患者較多，且帶有這個對偶

基因型的患者較易產生肝癌。<sup>34</sup> 另一個歐洲的統合分析也同樣顯示，IL28B(rs1297860 TT)（較不好的基因型）可能與 C 型肝炎產生肝癌的自然病程有關。<sup>35</sup> 然而，日本的研究針對肝癌接受根除性治療的患者中，則發現 IL-28B (rs8099917) TT 基因型（較好的基因型）與肝癌復發有關，<sup>36</sup> 可能是因為 IL-28B (rs8099917) GT, GG 基因型的患者體內有較高的 Interferon-stimulated gene 表現，而這些基因可以藉由免疫活化而抑制腫瘤，因此肝癌復發較少。<sup>36</sup> 在我們的患者中，並沒有發現 IL-28 基因多形性與肝癌或死亡的關係。我們發現年紀越長、追蹤時的 AFP 值越高，或是無肝硬化患者的血小板值約低可以預測後來肝癌的發生。

#### 第四部分：

在這個部分的研究中，我們發現急性 B 型肝炎的通報中，只有 48% 為真的急性 B 型肝炎感染，其餘的為母嬰傳染或是慢性 B 型肝炎的急性發作。因此在防疫的角度來看，可能必須加以釐清急性或慢性 B 型肝炎才能瞭解防疫的漏洞及不足之處。利用 IgM antiHBc 來判斷急性 B 型肝炎的通報，有其方便之處，但約一半的通報患者為偽陽性，必需改進急性 B 型肝炎的診斷率。以前的研究指出，在台灣 IgM antiHBc 的切點可訂為 2.5 以區別急性或是慢性 B 型肝炎。<sup>37</sup>

Dao 等人的研究美國急性 B 型肝炎的患者，則發現 IgM antiHBc 的切點訂為 5 可以達到 86%陽性預期值及 89%陰性預期值。<sup>38</sup> 另一個義大利的研究指出，IgM antiHBc 的切點訂為 10 可以提高急性 B 型肝炎的診斷率：100%陰性預期值及 99.13%陽性預期值。<sup>39</sup> 然而在我們的研究中則發現最佳的 IgM antiHBc 的切點訂為 15，則有 92%陽性預期值及 71%陰性預期值。另一方面，急性 B 型肝炎的患者其 HBsAg 表面抗原陽性的比率顯著較低，因此也可以用來輔助急性 B 型肝炎的診斷率。

美國 2006-2011 年的流行病學調查發現在 2200 位急性 B 型肝炎的患者中，注射毒品造成的急性 B 型肝炎感染最多，佔 30%，接著是醫療處置的感染(Healthcare exposure)佔 20%，再來是包括男性 HIV 陽性患者及異性間性行為合佔 19%。<sup>40</sup> 而我們研究的族群中，大部分均無法確定病因(78%)，近幾年來仍是以異性間性行為的傳染佔大多數(佔 62%)。隨著 B 型肝炎疫苗注射，相信可以減少此一傳染途徑的發生。醫療機構處置(19%)造成的急性 B 型肝炎已逐年減少。醫療人員是急性 B 型肝炎感染的高危險群，目前一律建議施打 B 型肝炎預防注射以減少得到急性 B 型肝炎的風險。然而，醫療人員中慢性 B 型肝炎帶原者亦可能經由醫療處置將 B 型肝炎病毒傳給病人，關於醫療人員肝炎盛行率的流行病學調查研究仍待進一步的進行及探



討。若要瞭解急性 B 型肝炎的傳染模式，檢測病毒的基因型是個可能可行的方式，但目前的通報系統並沒有此一項目。可以建議將來的急性 B 型肝炎通報中，增加可能感染源的選項，且請疾管局實驗室幫忙檢測 HBV 病毒基因型，以瞭解病毒傳染的模式。

急性 C 型肝炎的通報患者中，經過仔細的病歷審查後，約有 31% 患者之前有慢性 C 型肝炎的病史，但因肝炎發作重驗 anti-HCV 又再次通報急性 C 型肝炎。另外，急性 C 型肝炎的診斷最準確的方式是 anti-HCV 由陰性轉陽性，但 anti-HCV 並不是個常規或常規健檢的項目，因此可能許多患者不知道自己的 anti-HCV 的檢驗值。許多確診患者是洗腎或是 HIV 感染的患者，因為他們有規則檢驗 anti-HCV 才能確診急性 C 型肝炎。比較慢性 C 型肝炎的患者，可以發現他們的年紀較輕，通報時的肝功能較高，且 anti-HCV 的值較低。但目前仍沒有新的指標可以確診急性 C 型肝炎。

分析近幾年來急性 C 型肝炎的感染原因，最多數為男性 HIV 陽性患者及洗腎傳染。值得注意的是，近年來合併 HIV 感染的急性 C 型肝炎患者逐年增加，他們可能包括男性間性行為者(men who have sex with men)及異性間性行為的感染模式，這是防疫上的一大問題。另一方面，醫療處置中，尤其是洗腎患者的急性 C 型肝炎感染的預防，也值得注意。若要瞭解急性 C 型肝炎的傳染模式，檢測病毒的

基因型是個可能可行的方式，但目前的通報系統並沒有此一項目。建議將來的急性 C 型肝炎通報中，增加可能感染源的選項，且請疾管局實驗室幫忙檢測 HCV 病毒基因型，以瞭解病毒傳染的模式。

## 結論與建議：

### 第一部份

從前兩年的研究，我們發現，可以合理得將病毒量小於 20,000 IU/mL 的患者，視為一個整體，而利用表面抗原 1000 IU/mL 當作切點，而表面抗原 <1000 IU/mL 的患者，則可以合理的診斷為 inactive carrier，甚至在未來，若這個結果，被有效的驗證，則將可以利用成本效益分析，評估是否將病毒量及表面抗原的檢測，作為健保每三至五年給付一次的項目，而被診斷為 inactive carrier 的患者，將可以延長其回診的時間，以合理的分配健保的資源。而第三年的研究，我們希望能夠進一步確認 BCP 突變株的比例和肝癌發生的風險，以期能作為未來評估肝癌發生的關係。

### 第二部分

對於 e 抗原陽性的患者，治療達到 e 抗原消失為預測停藥後復發最重要的指標，若可以治療達到亞太醫學會建議的停藥標準後，則可以用停藥時的 ALT 值是否  $\geq 30$  U/L 來預測復發的情形。對於 e 抗原陰性的患者，用藥前較高的病毒量及停藥時有較低的 ALT < 20 U/L 可以降低復發的風險。但是否達到亞太肝病醫學會建議的停藥標準似乎無法預測後續的復發情形。

### 第三部分

目前的研究中發現慢性 C 型肝炎患者開始追蹤時較高的年齡、病毒量、肝功能、甲型肝炎蛋白及肝纖維化指標，會導致將來較高比率的肝硬化、肝癌。開始追蹤時較高的年齡、GGT 及肝纖維化指標，可以預測死亡。IL28B 基因型 GT 的患者有顯著較高糖尿病及異常甲型肝炎蛋白的比率。然而，IL28B 基因型無法預測將來肝癌或是死亡的情形。病人的年齡及甲型肝炎蛋白及血小板值是預測慢性 C 型肝炎患者將來肝癌風險的指標。

### 第四部分

通報急性 B、C 型肝炎的患者中，有一部份是慢性肝炎的帶原者。急性 B 型肝炎的患者顯著較為年輕，其中急性 B 型肝炎患者的預後極佳，99%均可以自行痊癒，而 IgM-antiHBc 陽性與否並無法區別急性 B 型肝炎或慢性 B 型肝炎的急性發作。若使用 IgM-antiHBc 的量 15 S/CO 以上則可以有效區別急性及慢性 B 型肝炎。絕大多數的患者 (78%) 並不清楚感染急性 B 型肝炎的確切途徑，近年來性行為是急性 B 型肝炎主要的傳染途徑。

急性 C 型肝炎的患者相較於慢性 C 型肝炎急性發作的患者顯著較為年輕。有 43%感染急性 C 型肝炎的患者不清楚其感染途徑，而

近年來男性 HIV 陽性患者是感染急性 C 型肝炎最主要的傳染途徑，其次為洗腎傳染。建議增加此兩傳染途徑的防疫措施。若要瞭解急性 B 及 C 型肝炎的傳染模式，檢測病毒的基因型是個可行的方式，但目前的通報系統並沒有此一項目。建議將來的急性 B 及 C 型肝炎通報中，增加可能感染源的選項，且請疾管局實驗室幫忙檢測 HBV 及 HCV 病毒基因型，以瞭解病毒傳染的模式，且增加防疫的措施。

計畫重要研究成果及具體建議：

在今年的計畫，我們發現 BCP 突變株的比例越高，發生肝癌的風險越高。相信在未来，可以將 BCP 突變株量的比例，納入肝癌的預測模式，將能夠更為有效的預測肝癌的發生。

慢性 B 型肝炎抗病毒藥物使用三年停藥後，有接近一半的患者會在停藥後 1 年內經歷肝炎臨床復發，這提供臨床醫師重要的追蹤參考。由於 e 抗原的消失可以減少停藥後的復發，因此建議調整口服抗病毒藥物給付時程，延長治療至 e 抗原消失。治療停藥時的 ALT 值可以作為預測停藥後臨床復發的重要參考。在停藥後仍要持續追蹤病毒量及肝功能的值，以及時給予肝炎復發時救援性的治療。

慢性 C 型肝炎患者的病毒量及肝功能，胎兒蛋白及肝纖維化指標會影響將來肝病的惡化（肝硬化、肝癌及死亡），且肝纖維化指標是一個容易且非侵入性的臨床指標，可以作為決定及建議患者開始治療之用。另外，IL28B 基因多形性並無法預測將來肝癌的發生，患者年齡、胎兒蛋白及血小板指標是預測肝癌較好的臨床指標。

急性 B 型及 C 型肝炎感染仍是目前防疫的漏洞，除了 IgM anti-HBc 可以診斷急性 B 型肝炎之外，對於急性 C 型肝炎病沒有很好的診斷工具。建議可以將 IgM anti-HBc 的標準提高至 15 以提高診斷率。目前急性 B 或 C 型肝炎感染的主要來源可能是性行為、HIV 感染及

醫療處置導致的感染，建議增加防疫的監測及預防。若要瞭解急性 B 及 C 型肝炎的傳染模式，檢測病毒的基因型是個可行的方式，但目前的通報系統並沒有此一項目。建議將來的急性 B 及 C 型肝炎通報中，增加可能感染源的選項，且請疾管局實驗室幫忙檢測 HBV 及 HCV 病毒基因型，以瞭解病毒傳染的模式，且增加防疫的措施。

參考文獻：

1. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-4.
2. Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: new light on an old story. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:470-5.
3. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-92.
4. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007;45:1187-92.
5. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
6. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, Liaw YF. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-7.
7. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY, Chen DS. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *Jama* 1996;276:906-8.
8. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-1149.e3; quiz e13-4.



9. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38:24-34.
10. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198:489-503.
11. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
12. Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirology* 2003;46:400-7.
13. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-7.
14. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-7.
15. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in Taiwanese hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004;72:363-9.
16. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic

- hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1458-65.
17. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554-9.
  18. Chen CH, Hung CH, Lee CM, Hu TH, Wang JH, Wang JC, Lu SN, Changchien CS. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology* 2007;133:1466-74.
  19. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-72.
  20. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis* 2006;193:1258-65.
  21. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Role of hepatitis B virus precore/core promoter mutations and serum viral load on noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis* 2006;194:594-9.
  22. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, Lu SN, You SL, Chen DS, Liaw YF, Chen CJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1134-43.
  23. Chen CH, Lee CM, Hung CH, Hu TH, Wang JH, Wang JC, Lu SN, Changchien CS. Clinical significance and evolution of core

- promoter and precore mutations in HBeAg-positive patients with HBV genotype B and C: a longitudinal study. *Liver Int* 2007;27:806-15.
24. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Lin FY, Wang T, Kao JH, et al. Viral factors correlate with hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006;26:949-55.
  25. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003;124:327-34.
  26. Chou YC, Yu MW, Wu CF, Yang SY, Lin CL, Liu CJ, Shih WL, Chen PJ, Liaw YF, Chen CJ. Temporal relationship between hepatitis B virus enhancer II/basal core promoter sequence variation and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2008;57:91-7.
  27. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International* 2012;6:531-561.
  28. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
  29. Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, Garcia G, Ahmed A, Keefe EB, Nguyen MH. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and

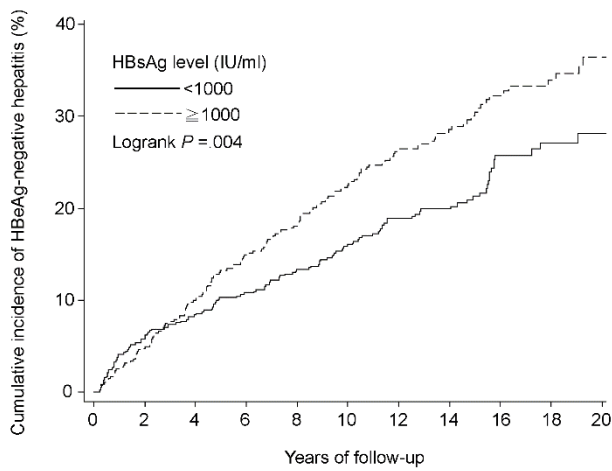
- consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:865-70.
30. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, Xie R, Ge S, Hu J, Jiang Z, Zhu M, Wong VW, Chan HL. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:344-52.
  31. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Chen WJ, Chen CJ. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010;28:4587-93.
  32. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
  33. Yeh SH, Tsai CY, Kao JH, Liu CJ, Kuo TJ, Lin MW, Huang WL, Lu SF, Jih J, Chen DS, Chen PJ. Quantification and genotyping of hepatitis B virus in a single reaction by real-time PCR and melting curve analysis. *J Hepatol* 2004;41:659-66.
  34. Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Bitetto D, Fontanini E, Bignulin S, Cmet S, Fornasiere E, Fumolo E, Fangazio S, Cerutti A, Minisini R, Pirisi M, Toniutto P. IL-28B rs12979860 C/T allele distribution in patients with liver cirrhosis: role in the course of chronic viral hepatitis and the development of HCC. *J Hepatol* 2011;54:716-22.
  35. De Re V, Gragnani L, Fognani E. Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection. 2014;2014:710642.
  36. Hodo Y, Honda M, Tanaka A, Nomura Y, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Sasaki M, Nakanuma

- Y, Moriyama M, Kaneko S. Association of interleukin-28B genotype and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis C. *Clin Cancer Res* 2013;19:1827-37.
37. Huang YW, Lin CL, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Higher cut-off index value of immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in Taiwanese patients with hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:859-62.
38. Dao DY, Hynan LS, Yuan HJ, Sanders C, Balko J, Attar N, Lok AS, Word RA, Lee WM. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels. *Hepatology* 2012;55:676-84.
39. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2006;37:206-12.
40. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, Sweet K, Vonderwahl C, Knickerbocker T, Khudyakov Y, Xia GL, Roberts H, Teshale E. Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis* 2015;61:584-92.

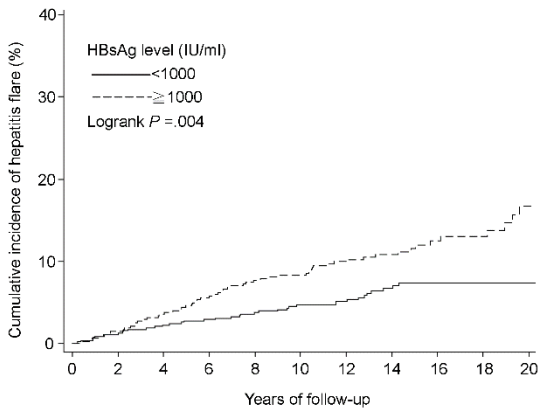
圖表：

圖 1 表面抗原濃度越高，除了產生(A) e 抗原陰性之慢性肝炎的風險越大，(B)慢性肝炎急性發作的風險也隨之增加。在 e 抗原陰性合併病毒量介於 2000-20,000 IU/mL 之患者中，(C) 表面抗原濃度和肝癌之累積發生率有正相關，且 (D) 肝癌之風險比也會隨表面抗原濃度增加而增加。

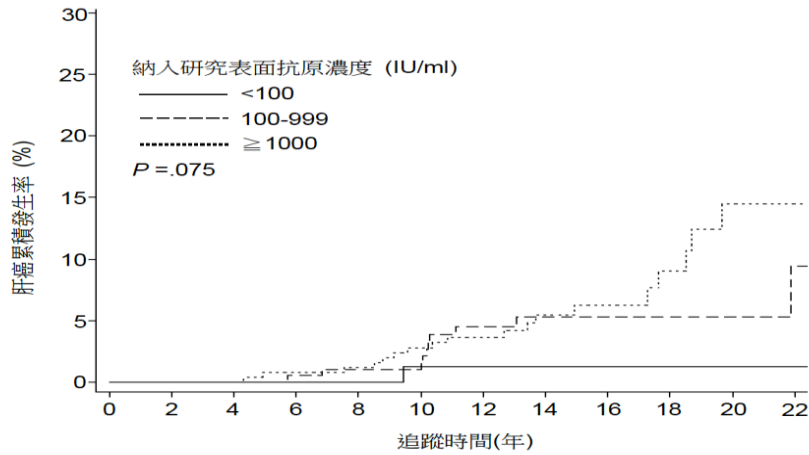
1A



1B



### 1C

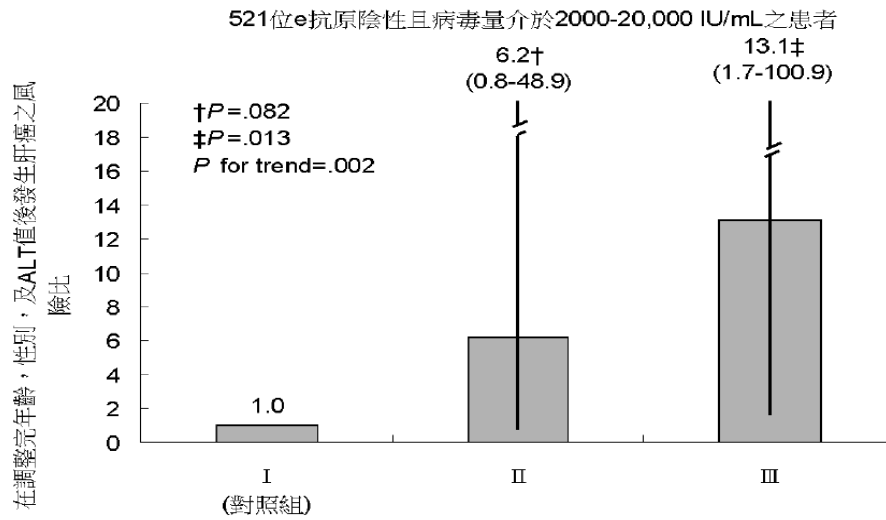


暴露於風險的人數(Number at risk)

納入研究之血清中表面抗原濃度 (IU/ml)

表面抗原濃度 (IU/ml)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
<100	77	77	77	77	77	74	67	44	25	11	8	6
100-999	191	191	191	190	188	179	140	97	71	48	30	22
≥1000	253	253	253	251	249	232	202	147	98	61	39	25

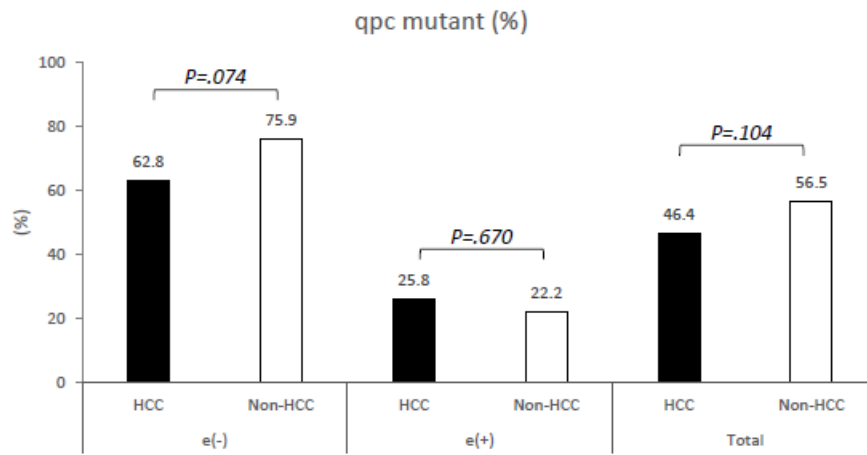
### 1D



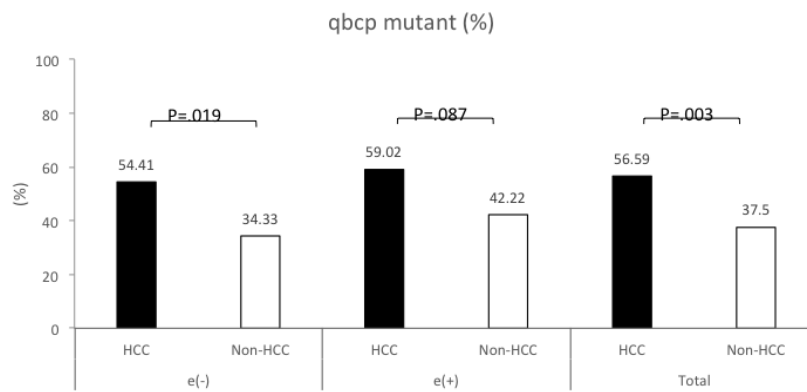
表面抗原濃度 (IU/mL)	<100	100-999	≥1000
人數	77	191	253

圖 2 肝癌及非肝癌之患者，在不同時期(A) Precore stop codon 突變株以及 (B)Basal core promoter 突變株比例的高低。

2A



2B





## 第二部分

Figure 3 The cumulative incidence of clinical relapse after discontinuation of entecavir therapy, by baseline HBeAg status

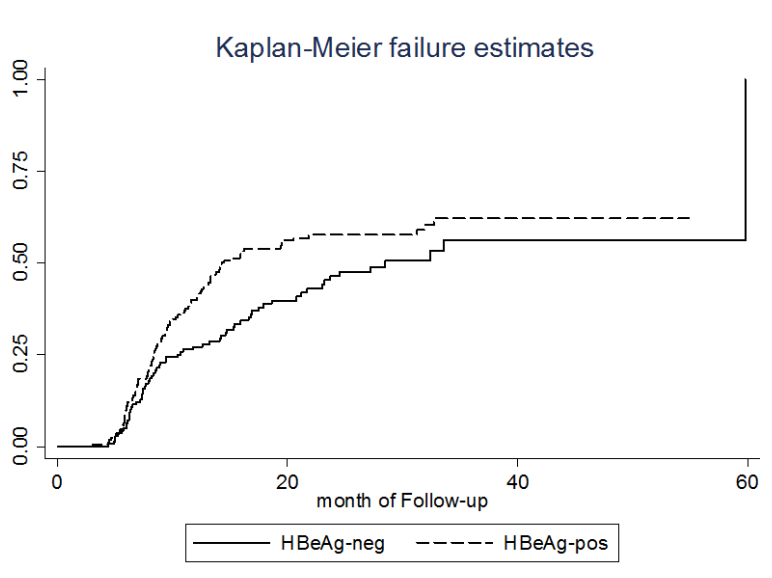


Table 3 Characteristics of HBeAg-positive patients who discontinue entecavir therapy

Parameters	APASL stop	APASL stop	P value
	rule	rule	
	No	Yes	
N	99	74	
Age, year	43.46(10.64)	39.26(9.90)	0.0088
Male	62(62.63)	55(74.32)	0.1037
BL ALT (U/L)	275.45(303.61)	570.85(992.08)	0.0154
BL HBV DNA, log <sub>10</sub> IU/mL	6.99(1.54)	7.23(1.09)	0.2464
ETV duration, mon	34.82(5.46)	34.87(8.55)	0.9659
HBeAg loss	15(15.15)	74(100)	<.0001
Time to HBeAg loss, mon	26.82(7.70)	14.60(9.61)	<.0001
Consolidation duration (HBeAg-pos patients), mon	5.78(5.00)	20.27(7.52)	<.0001
EOT ALT (U/L)	22.60(16.85)	21.05(13.14)	0.4998

EOT HBsAg, log <sub>10</sub> IU/mL	3.82(1.18) <sup>a</sup>	3.74(0.96) <sup>b</sup>	0.7731
------------------------------------	-------------------------	-------------------------	--------

Data are expressed as mean(SD) or n (%) accordingly. BL=baseline, EOT=End-of-treatment

<sup>a</sup> n=30, <sup>b</sup> n=28

Table 4 The predictors for clinical relapse for HBeAg-positive patients who discontinue entecavir therapy by Cox regression model

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.018	0.068	(0.999 - 1.037)
Male (vs female)	1.188	0.5	(0.72 - 1.961)
BL ALT (1 U/L increment)	1	0.6209	(0.999 - 1)
HBV DNA (1 log <sub>10</sub> IU/mL increment)	1.059	0.4674	(0.908 - 1.235)
HBeAg loss (vs no loss)	0.312	<0.0001	(0.195 - 0.5)
EOT ALT (1 U/L increment)	1.007	0.3759	(0.992 - 1.022)

BL=baseline, EOT=End-of-treatment

Table 5 The predictors for clinical relapse for HBeAg-positive patients who achieve HBeAg loss to discontinue entecavir therapy by Cox regression model

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.037	0.041	1.001 - 1.073
Male (vs female)	1.184	0.718	0.474 - 2.953
BL ALT (1 U/L increment)	1.000	0.719	0.999 - 1.001
HBV DNA (1 log <sub>10</sub> IU/mL increment)	1.162	0.400	0.819 - 1.650
EOT ALT ≥ 30 U/L (vs. < 30)	3.731	0.008	1.417 - 9.828
Time to HBeAg loss	0.992	0.756	0.945 - 1.042
Consolidation duration	0.968	0.287	0.911 - 1.028

BL=baseline, EOT=End-of-treatment

Table 6 The predictors for clinical relapse for HBeAg-positive patients who fulfills the APASL guideline to discontinue entecavir therapy by Cox regression model

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.017	0.408	0.977 - 1.059
Male (vs female)	0.738	0.567	0.261 - 2.087
BL ALT (1 U/L increment)	1.000	0.485	0.999 - 1.001
HBV DNA (1 log <sub>10</sub> IU/mL increment)	1.185	0.488	0.733 - 1.916
EOT ALT ≥ 30 U/L (vs. < 30)	4.422	0.004	1.601 - 12.211
Time to HBeAg loss	0.999	0.968	0.948 - 1.052
Consolidation duration	1.000	0.994	0.927 - 1.078

BL=baseline, EOT=End-of-treatment

Table 7 Characteristics of HBeAg-negative patients who discontinue entecavir therapy

Parameters	APASL stop rule		P value
	No	Yes	
N	29	111	
Age, year	55.49(10.30)	54.10 (10.53)	0.5282
Male	23(79.31)	83(74.77)	0.612
BL ALT (U/L)	235.8(259.7)	256.7(362.3)	0.7252
BL HBV DNA, log <sub>10</sub> IU/mL	5.92(1.91)	5.41(1.75)	0.1872
ETV duration, mon	36.14(6.11)	37.43(6.05)	0.307
HBVDNA <60 in 1 year	23(79.31)	108(97.3)	0.0004
Consolidation duration, mon	25.51(7.51)	28.04(7.39)	0.1143
EOT ALT (U/L)	22.24(11.32)	24.72(15.11)	0.4111
EOT HBsAg, log <sub>10</sub> IU/mL	1.89(0.81) <sup>a</sup>	2.19(1.47) <sup>b</sup>	0.6251

Data are expressed as mean(SD) or n (%) accordingly. BL=baseline, EOT=End-of-treatment

<sup>a</sup> n=6, <sup>b</sup> n=36

Table 8 The predictors for clinical relapse for HBeAg-negative patients who discontinue entecavir therapy by Cox regression model

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.024	0.059	0.999 - 1.050
Male (vs female)	1.076	0.820	0.571 - 2.030
BL ALT (1 U/L increment)	1.000	0.932	0.999 - 1.001
HBV DNA (1 log <sub>10</sub> IU/mL increment)	1.166	0.045	1.003 - 1.356
Consolidation duration	1.002	0.570	0.994 - 1.010
EOT ALT $\geq$ 20 U/L (vs. $<$ 20)	2.034	0.010	1.186 - 3.490
APASL STOP rule	0.975	0.937	0.519 - 1.831

BL=baseline, EOT=End-of-treatment

Table 9. The predictors for clinical relapse for HBeAg-negative patients who fulfills the APASL guideline to discontinue entecavir therapy by Cox regression model

Parameters	HR	P value	95% CI
Age (1 year increment)	1.026	0.057	0.999 - 1.054
Male (vs female)	1.056	0.876	0.529 - 2.110
BL ALT (1 U/L increment)	1.000	0.922	0.999 - 1.001
HBV DNA (1 log <sub>10</sub> IU/mL increment)	1.179	0.049	1.001 - 1.389
Consolidation duration	1.003	0.574	0.994 - 1.012
EOT ALT $\geq$ 20 U/L (vs. $<$ 20)	1.986	0.024	1.097 - 3.596

BL=baseline, EOT=End-of-treatment

Table 10. The cumulative incidence of clinical relapse in patients fulfilling the stop rule according to the APASL guideline

Duration after discontinuation	HBeAg positive	HBeAg negative
6 months	2.7% (6.8-10.4)	8.1% (4.3-15)
9 months	14.9% (8.5-25.2)	22.5% (15.8-31.5)
12 months	24.3% (16.1-35.8)	26.1% (19.0-35.4)

15 months	28.6% (19.6-40.4)	32.1% (24.2-41.8)
18 months	31.7% (22.3-43.8)	39.0% (30.3-49.2)
24 months	35.1% (25.2-47.6)	45.9% (36.4-56.6)

---

### 第三部分

Table 11. The baseline characteristics of chronic hepatitis C patients in our cohort.

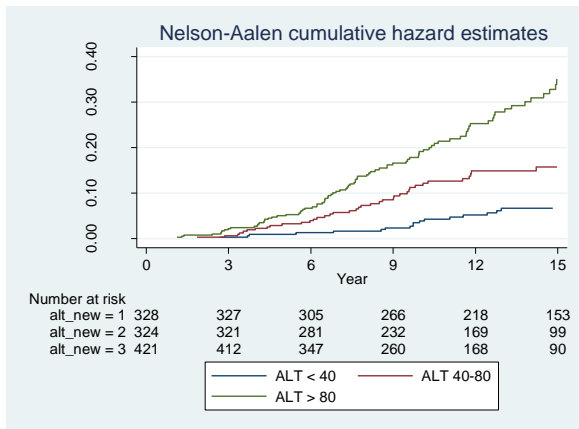
Parameters	Value
N	1155
Age, year (SD)	53 (13)
Male, n(%)	477 (41)
Alb, g/dL (SD)	4.2 (0.4)
T-Bil, mg/dL (SD)	0.9 (0.8)
AST, U/L (SD)	74 (88)
ALT	
<40 U/L, n(%)	345 (30)
40-80 U/L, n(%)	355 (31)
>80 U/L, n(%)	455 (39)
GGT, U/L (SD)	59 (75)
PLT, k/uL (SD)	177 (70)
AFP	
<20 ng/mL, n(%)	1021 (88)
>20 ng/mL, n(%)	128 (11)
HCV RNA	
Undetectable, n(%)	248 (21)
< 60,200 IU/mL	409 (35)
> 60,200 IU/mL	409 (35)
HCV genotype	
Undetectable, n(%)	248 (21)
1	529 (46)
Non-1	246 (21)
FU duration, year	12.5 (5.0)
Liver cirrhosis, n(%)	77 (7)

Data are expressed as mean (SD) or number (percentage).

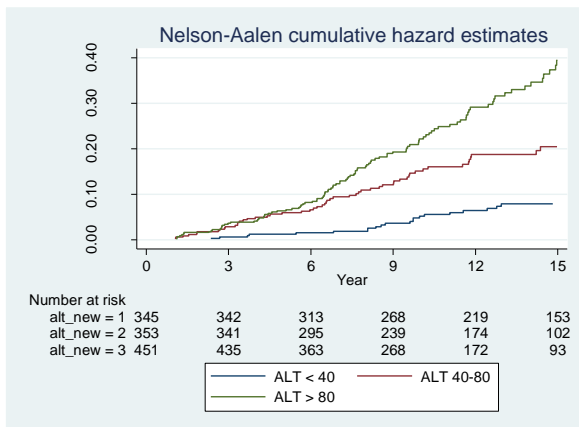
Figure 4. The risk of baseline ALT level to the development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and death. (A) cirrhosis (logrank test,  $p < 0.01$ ). (B) hepatocellular carcinoma (logrank test,  $p < 0.01$ ). (C) death (logrank

test  $P=0.046$ ).

A



B



C

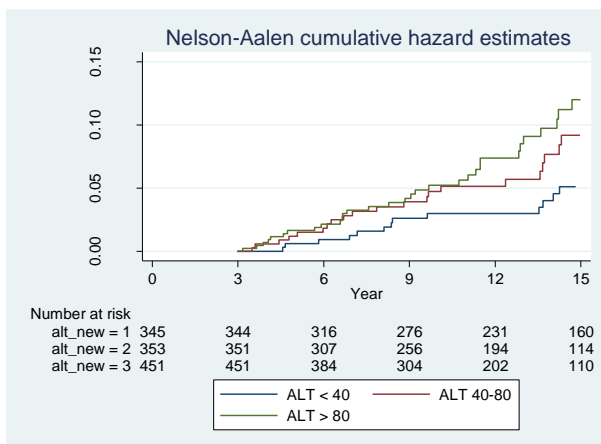
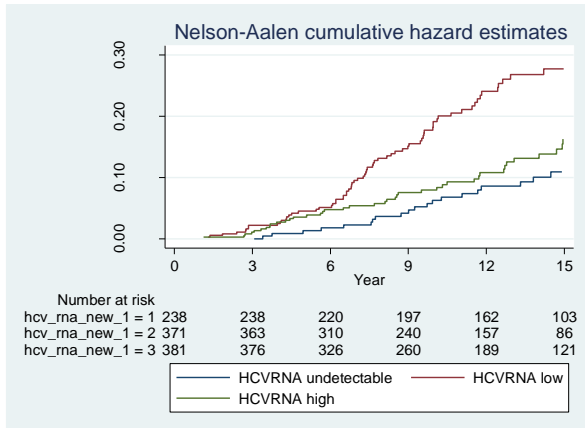


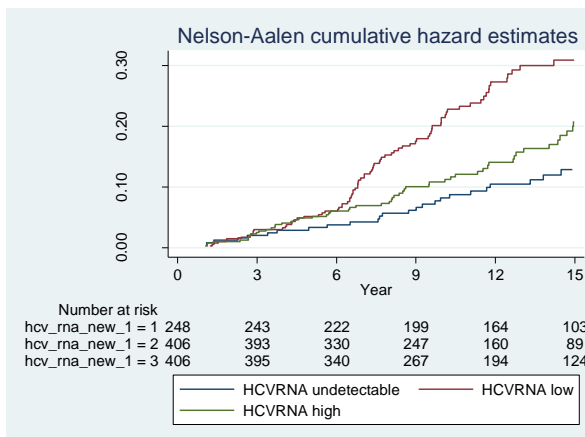
Figure 5. The risk of baseline HCV RNA level to the development of

cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and death. (A) cirrhosis (logrank test,  $p < 0.001$ ). (B) hepatocellular carcinoma (logrank test,  $p < 0.001$ ). (C) death (logrank test  $P = 0.0098$ ).

A



B



C

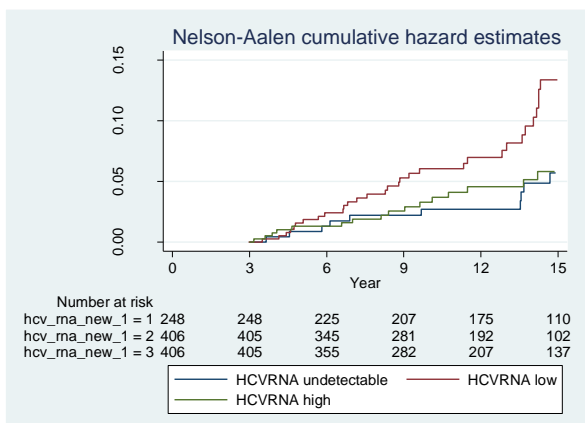
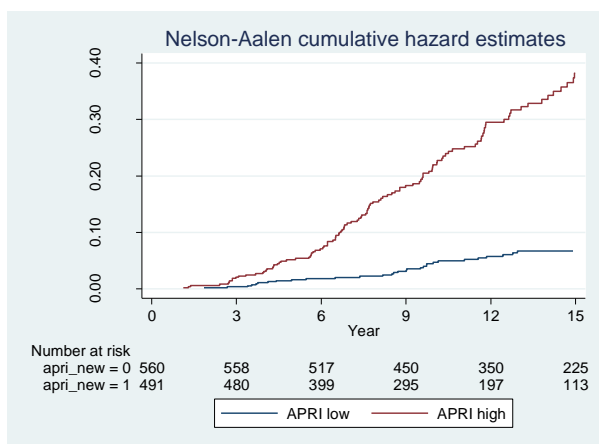


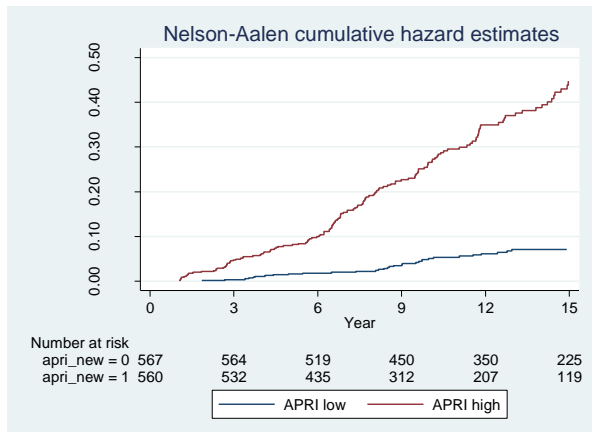


Figure 6. The risk of baseline APRI level to the development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and death. (A) cirrhosis (logrank test,  $p < 0.001$ ). (B) hepatocellular carcinoma (logrank test,  $p < 0.001$ ). (C) death (logrank test  $P < 0.001$ ).

A



B



C

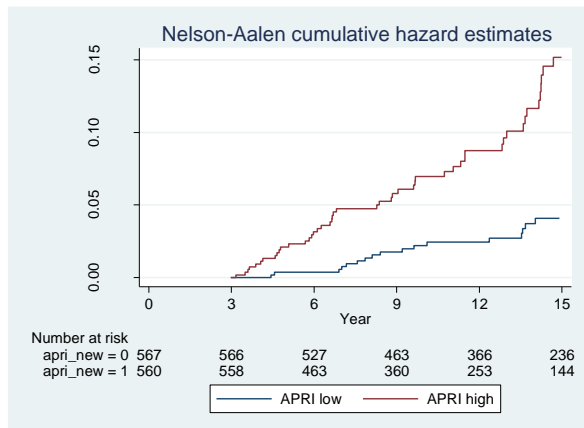


Table 12. The clinical predictors for the development of liver cirrhosis in chronic hepatitis C patients

Parameter	HR	P value	95% CI
Male (vs. female)	0.75	0.059	0.550 - 1.011
Age (1 year increment)	1.05	<.001	1.032 - 1.064
ALT < 40 U/L	1.00		
40-80 U/L	1.45	0.182	0.842 - 2.483
>=80 U/L	1.30	0.363	0.736 - 2.309
T-Bil (1mg/dL increment)	0.92	0.529	0.712 - 1.191
GGT (1U/L increment)	1.00	0.062	1.000 - 1.004
HCV RNA undetectable	1.00		
low	2.26	0.001	1.368 - 3.723
high	3.05	<.001	1.779 - 5.211
HCV genotype undetected	1.00		
1	0.71	0.132	0.457 - 1.108
non-1	0.68	0.115	0.417 - 1.100
AFP < 20 ng/mL	1.00		
>=20 ng/mL	3.04	<.001	2.154 - 4.288
APRI	3.66	<.001	2.356 - 5.697

Table 13. The clinical predictors for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients

Parameter	HR	P value	95% CI	CI
Male (vs. female)	1.44	0.040	1.017	2.041
Age (1 year increment)	1.07	<.001	1.049	1.087
ALT < 40 U/L	1.00			
40-80 U/L	1.32	0.362	0.727	2.396
>=80 U/L	1.17	0.620	0.623	2.213
T-Bil (1mg/dL increment)	0.87	0.384	0.635	1.191
GGT (1U/L increment)	1.00	0.167	0.999	1.004
HCV RNA undetectable	1.00			
low	1.85	0.035	1.045	3.271
high	2.25	0.011	1.202	4.222
HCV genotype undetected	1.00			
1	0.88	0.623	0.525	1.472
non-1	0.78	0.396	0.444	1.379
AFP < 20 ng/mL	1.00			
>=20 ng/mL	2.13	<0.001	1.436	3.148
APRI	3.04	<.0001	1.823	5.067

Table 14. The clinical predictors for death in chronic hepatitis C patients

Parameter	HR	P value	95% CI	CI
Male (vs. female)	0.95	0.861	0.511	1.753
Age (1 year increment)	1.11	<.001	1.069	1.144
ALT < 40 U/L	1.00			
40-80 U/L	0.62	0.315	0.249	1.567
>=80 U/L	0.50	0.180	0.183	1.376
T-Bil (1mg/dL increment)	0.87	0.634	0.479	1.566
GGT (1U/L increment)	1.01	0.001	1.002	1.007
HCV RNA undetectable	1.00			
low	1.91	0.175	0.749	4.875
high	1.96	0.232	0.651	5.88
HCV genotype undetected	1.00			
1	0.80	0.602	0.346	1.851
non-1	0.58	0.273	0.221	1.533
AFP < 20 ng/mL	1.00			
>=20 ng/mL	1.94	0.061	0.971	3.873

APRI	2.89	0.016	1.214	6.865
------	------	-------	-------	-------

Table 15. Characteristics of patients in the chronic hepatitis C cohort according to the IL-28B genotypes

IL28B genotype	GT	TT	P value
n	69(15%)	396 (85%)	
Age, year	55 (11)	54 (12)	0.529
Male	26 (38%)	160 (40%)	0.670
Smoking	12 (19%)	55 (16%)	0.537
Alcohol	6 (10%)	34 (10%)	0.943
Diabetes mellitus	27 (43%)	100 (28%)	0.017
Liver cirrhosis	7 (10%)	40 (10%)	0.972
HCV genotype 1	42 (70%)	235 (67%)	0.137
ALT (U/L)	94 (87)	116 (160)	0.098
PLT (k/uL)	164 (75)	173 (67)	0.285
Total Bil (mg/dL)	0.9 (0.4)	0.9 (0.6)	0.642
Alb (g/dL)	4.2 (0.4)	4.3 (0.4)	0.393
HCV RNA (Log <sub>10</sub> IU/mL)	5.31 (1.22)	5.05 (1.53)	0.167
AFP > 20 ng/mL	18 (26%)	40 (10%)	0.0002
Outcome			
HCC	14 (20%)	74 (19%)	0.754
Death	5 (7%)	30 (8%)	0.924

Data are expressed as mean (SD) or number (%) accordingly

Table 16. Predictors for HCC development in HCV related liver cirrhotic patients

Parameter	HR	P	95% CI
Age (1 yr increment)	1.07	0.019	1.01- 1.12
AFP (>= 20 vs. <20 ng/mL)	4.06	0.005	1.53- 10.74
Platelet (1 k/uL increment)	1.002	0.739	0.99- 1.01
ALT (1 U/L increment)	0.999	0.827	0.99- 1.01
IL28B (TT vs. GT)	2.02	0.332	0.49- 8.31
DM (Yes vs. No)	1.21	0.680	0.48- 3.05

Table 17. Predictors for HCC development in HCV related liver non-cirrhotic patients

Parameter	HR	P	95% CI
Age (1 yr increment)	1.07	<0.001	1.04- 1.10
AFP ( $\geq 20$ vs. $<20$ ng/mL)	2.73	0.003	1.41- 5.27
Platelet (1 k/uL increment)	0.99	0.036	0.99- 0.9996
ALT (1 U/L increment)	1.0005	0.64	0.998- 1.002
IL28B (TT vs. GT)	1.69	0.159	0.81- 3.52
DM (Yes vs. No)	1.64	0.065	0.97- 2.76

Figure 7. Kaplan-Meier survival curve for HCC development in HCV related cirrhotic patients according to the IL-28B genotyping

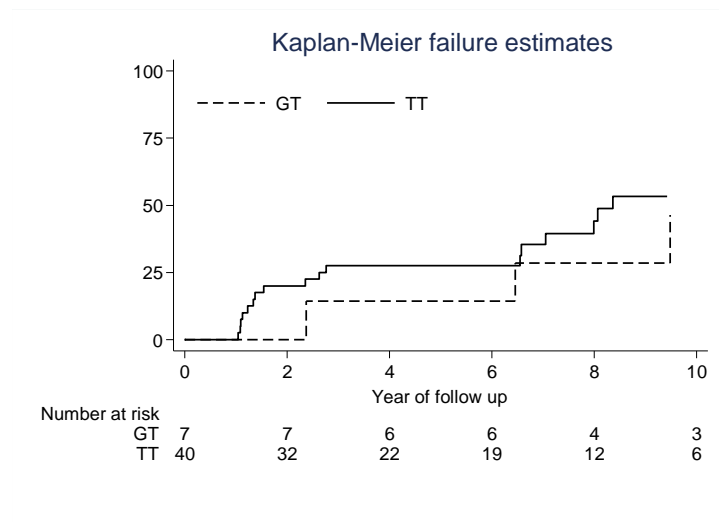


Figure 8. Kaplan-Meier survival curve for all-cause mortality in HCV related cirrhotic patients according to the IL-28B genotyping

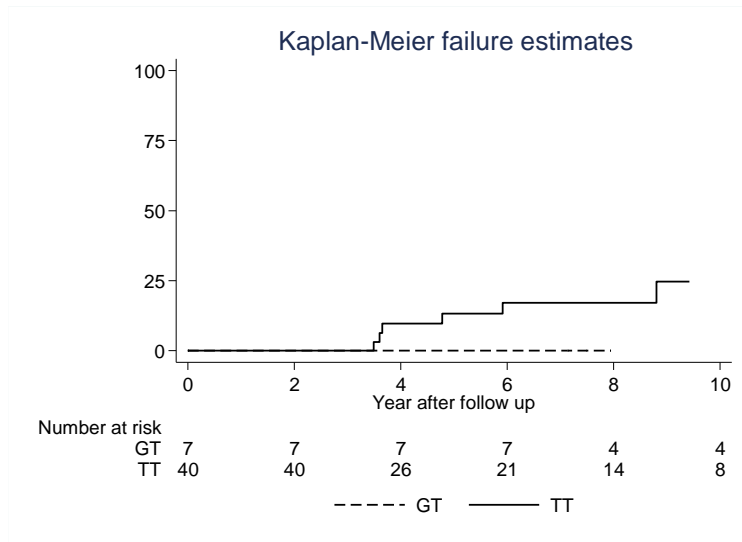


Figure 9. Kaplan-Meier survival curve for HCC development in HCV related non-cirrhotic patients according to the IL-28B genotyping

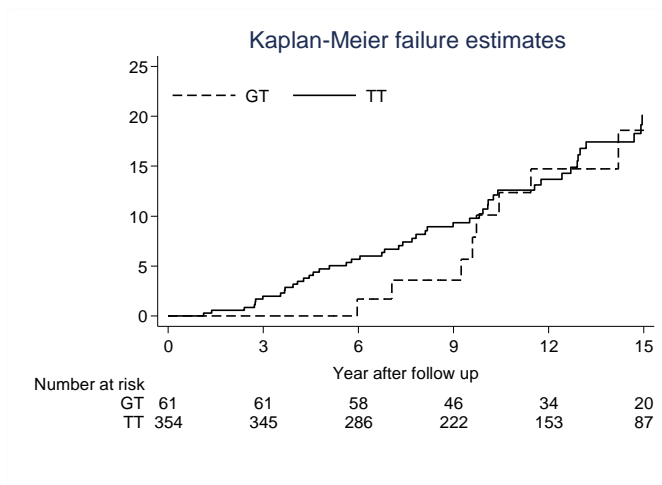
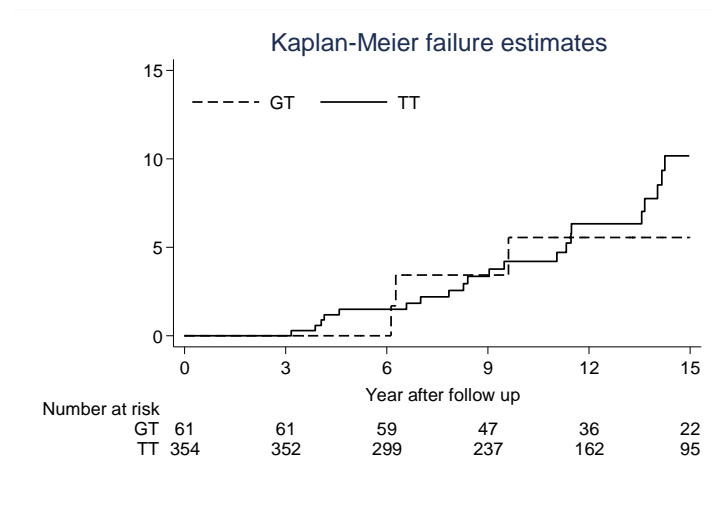


Figure 10. Kaplan-Meier survival curve for all-cause mortality in HCV related non-cirrhotic patients according to the IL-28B genotyping



#### 第四部分

Table 18. The characteristics of patients with acute hepatitis B or chronic hepatitis B infection with acute exacerbation

Parameters	Acute hepatitis B	Chronic hepatitis B with acute exacerbation	P value
N	134	139	
Age, years	38 (20-86)	46 (0.8-82)	0.002
Male	81 (60%)	102 (73%)	0.023
ALT, U/L	1339 (8-5287)	300 (18-8089)	<0.0001
T-bil, mg/dL	7.0 (0.5-66.8)	3.9 (0.2-39.3)	0.829
IgM antiHBc, S/CO	25.0 (1.0-45.3)	1.8 (1.0-34.9)	<0.0001
	n=83	n=60	
HBsAg-positive	103 (77%)	123 (99%) N=124	<0.0001
HBeAg-positive	46 (40%) n=116	51 (39%) n=131	0.907
HBVDNA, log <sub>10</sub>	3.94 (1.00-9.00)	5.67 (1.00-9.00)	<0.0001
IU/mL	n=77	n=93	
Treatment	77 (57%)	107 (77%)	0.001
Outcome in 6M			
Chronic hepatitis B	1 (1%) n=89	52 (78%) n=67	<0.0001
Death in 6M	11 (8%)	22 (16%)	0.054

Data are expressed as median (range) or number (%) accordingly

Table 19. The possible route of transmission of acute hepatitis B in individual years

Year	Sexual contact	Male HIV-positive	Occupation exposure	Puncture/Piercing	Unknown	Total
2003	0	0	0	0	1	1
2004	3	0	0	3	17	23
2005	1	0	1	1	11	14
2006	3	0	0	0	14	17
2007	1	1	1	0	10	13
2008	1	0	0	1	10	12
2009	1	0	0	1	7	9
2010	2	0	0	1	9	12
2011	0	1	0	0	9	10
2012	0	0	0	0	3	3
2013	2	0	0	0	8	10
2014-5	4	0	0	0	6	10
Total	18	2	2	7	105	134

Table 20. The possible route of transmission of acute hepatitis B according to different age groups

Age	Sexual contact	Male HIV-positive	Occupation exposure	Puncture/Piercing	Unknown	Total
<15	0	0	0	0	0	7 <sup>a</sup>
15-40	13	2	2	4	55	76
>40	5	0	0	3	50	58

<sup>a</sup> all due to mother-infant transmission

Table 21. The possible route of transmission of acute hepatitis B according to different sex

Routes of infection	Male	Female
Sexual contact	14	4
Male HIV-positive	2	0



Occupation exposure	1	1
Puncture/piercing	4	3

Table 22. The characteristics of patients with acute hepatitis C or chronic hepatitis C infection with acute exacerbation

Parameters	Acute hepatitis C	Chronic hepatitis C with acute exacerbation	P value
N	75	34	
Age, year	47 (0-94)	60 (37-81)	0.0002
Male, n(%)	46 (61%)	19 (56%)	0.289
ALT, U/L	308 (5-2705)	47 (5-1052)	0.0006
T-bil, mg/dL	1.2 (0.1-36.2)	1.1 (0.3-26.3)	0.726
Anti-HCV, S/CO	10.3 (1.2-19.3)	12.4 (3.0-18.6)	0.015
	N=62	N=31	
HCV RNA(log <sub>10</sub> IU/mL)	5.87 (1.00-7.59)	5.93 (1.00-7.82)	0.936
	N=58	N=16	

Data are expressed as median (range) or number (%), accordingly.

Table 23. The possible route of transmission of acute hepatitis C in individual years

Year	Sexual contact	Male HIV-positive	Occupation exposure	hemodialysis	Blood transfusion	Puncture/Piercing	Surgery	Unknown	Total
2004-7	0	0	0	1	0	2	0	8	11
2008	0	1	0	2	0	3	0	0	6
2009	1	0	1	4	0	0	0	6	12
2010	0	0	1	0	0	1	0	3	5
2011	0	0	1	0	0	0	0	3	4
2012	1	4	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	3	9
2013	1	7	1	0	0	1	1	3	14
2014	1	2	0	0	0	1	0	0	4
2015	1	0	0	2	0	0	1 <sup>b</sup>	6	10

Total	5	14	4	9	1	8	2	32	75
-------	---	----	---	---	---	---	---	----	----

<sup>a</sup> mother-infant transmission (mother has dual HIV/HCV)

<sup>b</sup> 1 case after heart transplantation from an anti-HCV positive donor

Table 24. The possible route of transmission of acute hepatitis C according to different age groups

Year	Sexual contact	Male HIV-positive	Occupation exposure	hemodialysis	Blood transfusion	Puncture/Piercing	Surgery	Unknown	Total
<15	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	1	2
15-40	5	13	4	1	0	3	0	5	31
>40	0	1	0	8	0	5	2 <sup>b</sup>	26	42

<sup>a</sup> mother-infant transmission (mother has dual HIV/HCV)

<sup>b</sup> 1 case after heart transplantation from an anti-HCV positive donor

Table 25. The possible route of transmission of acute hepatitis C according to different sex

Route of infection	Male	Female
Sexual contact	4	1
Male HIV-positive	14	0
Occupation exposure	1	3
hemodialysis	2	7
Blood transfusion	1	0
Puncture/Piercing	7	1
Surgery	1	1

附錄：

1. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology*. 2013 57(2):441-50
2. Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, Yang HC, Su TH, Wang CC, Yang WT, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Risk Stratification of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus e Antigen-Negative Carriers by Combining Viral Biomarkers. *J Infect Dis*. 2013;208:584-93.
3. Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 29(6):1242-9
4. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, Kuo SF, Verbree FC, Su TH, Wang CC, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut*. 2015;64:292-302.